

UNIVERSITE PARIS-SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

52

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

1971

PAUL SERGE FITOUSSI

Né le 26 Octobre 1942 à Alger

Interne C.H. Troyes

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DEFICIT CONGENITAL
EN FACTEUR XIII
A PROPOS D'UN CAS

Le Président : M. D. ALAGILLE, Professeur

UNIVERSITE PARIS-SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

1971

PAUL SERGE FITOUSSI

Né le 26 Octobre 1942 à Alger

Interne C.H. Troyes

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DEFICIT CONGENITAL
EN FACTEUR XIII
A PROPOS D'UN CAS

Le Président : M. D. ALAGILLE, Professeur

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Médecine)

1914

PAUL GÉRARD FITOUSSI

Docteur en Médecine

à Paris

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DEFICIT CONGÉNITAL

EN FACTEUR XII

A PROPOS D'UN CAS

A Monsieur le Professeur D. ALAGILLE

qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude pour nous avoir confié ce travail et pour les précieux conseils qu'il nous a donnés.

A Monsieur le Professeur F. JOSSO

*qui nous a encouragé et aidé dans ce travail.
Nous nous permettons de lui exprimer notre profonde
reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur HEROUIN

Chef de Clinique Assistant

*Nous nous permettons de lui adresser nos remerciements
pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail.*

A Monsieur le Docteur X. BERTHIER

Chef de Service de Pédiatrie
Centre Hospitalier de Troyes

*qui nous a inspiré ce travail et nous utilement guidé.
Nous lui adressons nos vifs remerciements.*

A Monsieur le Docteur J. LEVEAU

Chef de Service de Pédiatrie
Centre Hospitalier de Troyes

*qui a su éveiller notre intérêt pour la pédiatrie.
Nous l'assurons de notre profond attachement.*

A Monsieur le Docteur P. APOSTOLIDES

Chef de Service de Pédiatrie
Centre Hospitalier de Troyes

*qui nous a fait profiter de sa grande expérience.
Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur ALESSANDRI

Chef de Laboratoire
Centre Hospitalier de Troyes

A Monsieur le Docteur DUPOIRIEUX

Chef de Laboratoire
Centre Hospitalier de Troyes

A Monsieur le Docteur VALLETTE

Chef de Laboratoire
Centre Hospitalier de Troyes

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos sincères remerciements pour l'aide qu'ils nous ont apportée.

A tous mes Maîtres d'Internat

à mes parents

à ma femme

à mon fils

à ma sœur, à mon frère

« Pour un médecin qui s'occupe d'hémostase... la santé est la conséquence d'un équilibre assez merveilleux établi entre l'excès de fluidité et l'excès de coagulation, entre le risque d'hémorragie et le risque de thrombose ».

Jean BERNARD.

Le sujet que nous abordons ici concerne l'un de ces deux pôles : un syndrome hémorragique par anomalie de la coagulation dû à un déficit en l'un de ses facteurs : le Facteur XIII ou « Facteur Stabilisant de la Fibrine ».

HISTORIQUE

Paradoxalement, le fibrinogène fut le premier facteur de la coagulation à être connu et le Facteur Stabilisant de la fibrine le dernier. Le Comité International de Nomenclature lui a donné, en 1963, le numéro XIII.

C'est en 1944 que ROBBINS (64) montra l'existence du Facteur Stabilisant de la Fibrine (F.S.F.) en étudiant la solubilité du caillot dans l'acide chlorhydrique à 0,3 %. Le caillot d'un plasma oxalaté :

- recalcifié : était insoluble.
- coagulé par la thrombine sans calcium : était soluble.

La coagulation de fibrinogène pur avec :

- thrombine seule donne un caillot soluble.
- thrombine + calcium + sérum donne un caillot insoluble.

En 1923, BARKAN et GASPAR (7) avaient déjà fait des observations analogues.

C'est en 1948 que LAKI et LORAND (40) ont retrouvé ce facteur dans le plasma. Ils ont remarqué les premiers qu'un caillot de fibrinogène purifié coagulé par la thrombine était soluble dans l'urée 5 M, alors qu'un caillot obtenu du plasma ne l'est pas. Ce Facteur plasmatique assure donc la stabilité du caillot en le rendant insoluble dans la solution d'urée 5 M.

En 1950, LORAND (46) remarque que ce facteur rend le caillot insoluble dans l'acide monochloracétique à 1 %.

En 1954, LOEWY et EDSSELL (44) l'appellent Facteur de Laki et Lorand ou facteur L.L. Cette même année, LORAND et ses collaborateurs proposent l'expression Facteur Stabilisant de la Fibrine (F.S.F.) en considérant comme un constituant du caillot normal ce facteur plasmatique.

En 1961, LOEWY et DUNATHAN (42) étudient la solubilité du caillot dans l'acide acétique à 2 %. Ils donnent le nom de fibrinase au F.S.F. en montrant que ce facteur plasmatique a l'activité d'un enzyme et n'est pas un constituant de la fibrine.

C'est en 1966 que LOEWY, MATACIC et DARNELL (43) montrent que la fibrinase est une transamidase.

Les deux premiers cas de déficit en F.S.F. sont décrits en 1960 par DUCKERT, JUNG, SHMERLING (20).

IKKALA et NEVANLINNA (32) en Finlande, HAMPTON (29) aux U.S.A. rapportent deux cas en 1962.

En 1963, MASURE (52) en Belgique, publie un nouveau cas, de même que MANDELLI (51) en Italie, et JOSSO, PROU-WARTELLE, ALAGILLE et SOULIER en France (34).

De 1964 à 1969 seize publications rapportent de nouveaux cas dans différents pays : U.S.A., Danemark, Angleterre, Israël, Grèce, Italie, France, Brésil, Norvège, Pakistan. Nous en rapportons les éléments essentiels dans notre revue de la littérature.

Notons qu'en 1965 DUCKERT reprend l'étude familiale de son premier cas.

PLAN

Dans un premier temps, nous exposerons la physiologie de l'hémostase, puis plus précisément la physiologie du Facteur XIII et les différentes techniques de laboratoire qui permettent d'apprécier l'activité de ce Facteur.

Nous aborderons, dans un second temps, la pathologie du déficit congénital en Facteur XIII en décrivant d'abord notre cas personnel, puis en passant en revue les cas déjà publiés dans la Littérature.

Nous essayerons ensuite d'en tirer les conclusions cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Nous aborderons ce rappel physiologique en mettant en valeur le rôle du Facteur qui nous intéresse ici.

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes mécaniques, chimiques et physico-chimiques, qui concourent à s'opposer à toute hémorragie en assurant l'oblitération de la brèche vasculaire par l'intermédiaire de facteurs vasculaires, cellulaires et humoraux.

On distingue deux phases dans l'hémostase : une phase vasculo-plaquettaire ou hémostase primaire, et une phase plasmatique ou coagulation. Ce deuxième stade est suivi par la phase dite de post-coagulation ou fibrinolyse.

A. — L'hémostase primaire aboutit à la formation du clou plaquettaire et à l'arrêt du saignement. Elle fait intervenir des facteurs vasculaires, surtout hémodynamiques, des facteurs plaquettaires et des facteurs plasmatiques dont le rôle est encore mal connu (13).

Une vasoconstriction locale survient après la section vasculaire ainsi qu'une rétraction réflexe.

Dès la section du vaisseau, les plaquettes adhèrent aux fibres sous-endothéliales du tissu conjonctif probablement par un phénomène électrostatique. Cette adhésion est indépendante du calcium et de tout phénomène de coagulation.

A l'adhésion fait suite le phénomène d'agrégation des plaquettes dont le rôle essentiel est tenu par l'A.D.P. extrinsèque, libéré des globules rouges et des cellules endothéliales

lésées, et aussi par l'A.D.P. intrinsèque, libéré des plaquettes. Le mécanisme d'action de l'A.D.P. reste discuté. La présence du calcium et du magnésium, certaines propriétés de la membrane plaquettaire dont la présence du fibrinogène plaquettaire, la présence de deux facteurs plasmatiques dont le fibrinogène plasmatique, dit cofacteur thermolabile de l'A.D.P. (le cofacteur thermostable n'est pas connu) sont nécessaires à l'aggrégation des plaquettes. Le rôle du facteur plasmatique dit facteur vasculaire ou facteur Willebrand n'est pas encore précisé. L'aggrégation induite par l'A.D.P. est spontanément réversible.

Cette aggrégation initiale des plaquettes conduit à la formation d'un thrombus blanc perméable ; puis une phase d'aggrégation irréversible avec métamorphose visqueuse des plaquettes a lieu qui rend le caillot imperméable. La métamorphose visqueuse comprend des modifications morphologiques des plaquettes, des modifications biochimiques, une libération de facteurs intervenant dans l'hémostase : sérotonine, adrénaline, histamine, facteur 3 plaquettaire, des nucléotides et des enzymes.

Parmi les substances telles que certaines enzymes dont la papaïne, certains héparinoïdes, un complexe antigène-anticorps, des gamma-globulines agrégées par chauffage qui sont capables de déclencher la métamorphose visqueuse des plaquettes, on retiendra surtout le rôle de la thrombine.

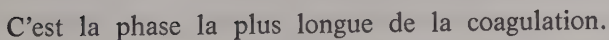
Si le mécanisme d'action de la thrombine reste mal connu, on admet l'existence de deux substrats, au moins, de la thrombine au niveau de la plaquette :

— le fibrinogène absorbé sur la membrane de la plaquette et le fibrinogène plaquettaire,

— une protéine distincte du fibrinogène vraisemblablement identique au Facteur XIII.

L'ensemble de ces phénomènes irréversibles qui conduisent à un clou hémostatique imperméable va être renforcé par la formation de fibrine qui résulte des phénomènes de la coagulation plasmatique proprement dit.

a) Thromboplastinoformation endogène.



La thromboplastinoformation est une succession de réactions enzymatiques qui conduisent à la formation de la thromboplastine active plasmatique ou prothrombase qui transforme directement la prothrombine en thrombine.

Elle fait intervenir un grand nombre de facteurs plasmatiques.

La formation de thromboplastine active se fait par deux voies différentes : la voie intrinsèque ou endogène et la voie extrinsèque ou exogène.

SYSTEME INTRINSEQUE :

Il ne fait appel qu'à des facteurs plasmatiques auxquels s'ajoute le Facteur 3 plaquettaire.

La séquence des réactions est représentée sur le tableau ci-dessus : à la phase initiale, le contact avec le verre, une surface vasculaire lésée in vivo entraîne l'activation du Facteur XII.

SYSTEME EXTRINSEQUE :

C'est une chaîne de réaction beaucoup plus simple et plus rapide. Elle fait appel à un moins grand nombre de facteurs.

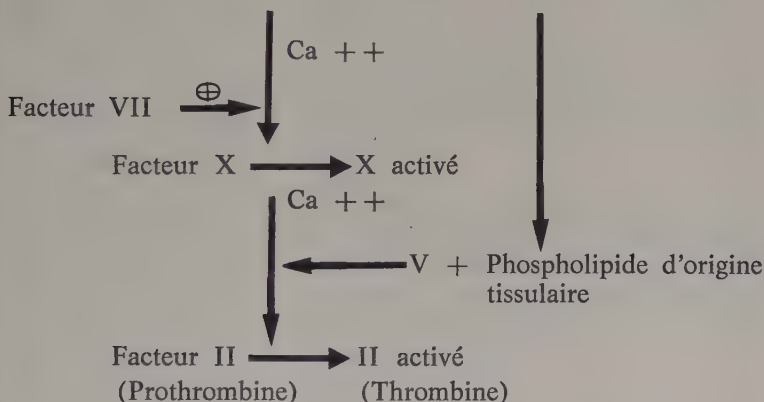
La thromboplastine tissulaire est un composé lipoprotéique absent de la circulation, mais présent dans un certain nombre d'organes à partir duquel on peut l'extraire.

La thromboplastine tissulaire en combinaison avec le Facteur VII selon un principe encore mal connu est capable de transformer le Facteur X inactif en Facteur X activé. La suite des réactions est représentée sur le tableau ci-dessous.

b) Thromboplastinoformation exogène.

Thromboplastine tissulaire

(composé lipoprotéique, absent de la circulation
présent dans cerveau, poumons).



II. - La thrombinoformation :

Se résume à la transformation de la prothrombine en thrombine sous l'influence de la thromboplastine active en présence de calcium.

La prothrombine en est le substrat. C'est une protéine plasmatique, synthétisée par le foie en présence de vitamine K, qui subit l'action enzymatique de la thromboplastine active.

La thrombine est aussi une enzyme protéolytique capable d'hydrolyser des substrats synthétiques et capable d'agir sur le fibrinogène.

III. - La Fibrinoformation :

La transformation du fibrinogène en fibrine, protéine insoluble, est complexe. Elle se déroule en trois phases :

1° La thrombine par son action protéolytique sur le fibrinogène libère deux fibrinopeptides, des hydrates de carbone et donne naissance au monomère de fibrine.

2° La fibrine soluble dans l'urée se forme par polymérisation du monomère de fibrine.

3° La fibrine insoluble dans l'urée se forme par l'action, sur le polymère, du Facteur XIII activé par la thrombine en présence de calcium ionisé.

On voit donc, par l'étude de la fibrinoformation, que le Facteur XIII n'intervient que dans cette troisième phase et est, a fortiori, sans action au moment de la thromboplastinoformation et de la thrombinoformation.

Nous allons étudier de façon plus précise le mécanisme d'action du Facteur XIII. L'étude globale de la fibrinoformation, in vitro, par le « temps de thrombine » qui mesure le temps de coagulation du plasma en présence de thrombine n'apprécie que les deux premiers temps. En effet, le « temps de thrombine » est normal en l'absence de Facteur XIII bien que le caillot soit soluble en urée 5 M.

Le fibrinogène, substrat de la fibrinoformation est un dimère du poids moléculaire de 340.000 formé de six chaînes peptidiques reliées entre elles par des ponts disulfures S-S au nombre de 28. La thrombine hydrolyse les liaisons arginine - glycine de quatre chaînes peptidiques en libérant deux fibrinopeptides : A et B, ce qui modifie la charge électrique et la solubilité du fibrinogène, et permet alors l'agrégation des monomères de fibrine entre eux avec formation de polymères par liaisons hydrogènes entre les différents monomères. Cette agrégation est réversible. Tous les corps capables de rompre les liaisons hydrogènes peuvent dissocier le caillot de fibrine qui est soluble dans des solutions concentrées d'urée ou des solutions d'acides diluées.

Le Facteur XIII est indispensable pour transformer la fibrine soluble en fibrine insoluble. Il est présent dans le plasma et sur les plaquettes sous forme de précurseur inactif. Il est transformé en enzyme actif sous l'influence de la thrombine en présence de calcium. Cet enzyme est capable d'insolubiliser 11.000 fois son poids de fibrine. Il agit probablement par transamidation qui transforme les liaisons hydrogènes lâches en liaisons interpeptidiques. L'action de l'enzyme serait celle d'une transglutaminase.

Ainsi, le facteur stabilisant de la fibrine est indispensable à la formation d'un caillot stable qu'exige une hémostasie normale. Il suffit d'environ 1 % de Facteur XIII pour obtenir un caillot de fibrine insoluble.

Evoquons brièvement ici l'existence des inhibiteurs de la fibrinoformation en indiquant seulement que ce sont essentiellement des antithrombines numérotées de I à VI par SEEGER, antithrombines qui n'interfèrent pas avec l'activité du Facteur XIII.

Seules les antithrombines I, II, III sont des inhibiteurs physiologiques.

La première est en réalité le fibrinogène, car au moment de la formation de fibrine, le réseau fibrillaire peut absorber des quantités importantes de thrombine.

La deuxième, est un cofacteur de l'héparine. L'héparine a une action antithrombinique importante.

La troisième, présente dans le plasma est capable d'inactiver progressivement la thrombine. Son action s'exerce à l'égard de la thrombine proprement dite et l'on ne connaît pas à l'heure actuelle d'inhibiteur des stades 2 et 3 de la fibrinoformation (polymérisation du monomère, et fonctions de fibrine insoluble).

C. — Dernier point à aborder, la post-coagulation, caractérisée par le processus de cicatrisation et par le processus fibrinolytique. La fibrinolyse conduit à la lyse du caillot de fibrine par l'activation en plasmine d'un précurseur, le plasminogène qui est absorbé sur le réseau de fibrine.

L'activation du plasminogène :

1) Le plasminogène est une Bêta 2 globuline, synthétisée au niveau des cellules éosinophiles de la moelle osseuse.

2) Les activation du plasminogène peuvent être d'origine bactérienne (streptokinase) ou d'origine tissulaire, activateur direct thermostable contenu dans divers organes : méninges, utérus, surénales, prostate, pancréas, thyroïde.

L'urokinase est un autre activateur contenu dans l'urine.

Il existerait un activateur plasmatique, libéré à partir de l'endothélium vasculaire.

3) La formation de plasmine par activation de plasminogène par ces différents facteurs résulte d'une réaction enzymatique entraînant la libération d'azote soluble, de tyrosine et de carbonhydrates à partir du plasminogène. La plasmine est alors transformée en enzyme protéolytique active à pH neutre, capable d'hydrolyser le fibrinogène, la fibrine, certains facteurs de la coagulation (facteurs V et VIII), les composants du complément, l'A.C.T.H., l'hémoglobine, la caséine, la gélatine, la bêta-lactoglobuline et le complexe protamine-héparine.

La plasmine agirait sur le fibrinogène et la fibrine au niveau des liaisons arginine et lysine. La protéolyse du fibrinogène produit plusieurs fragments polypeptidique qui apparaissent au cours des syndromes de défibrination et possèdent une action inhibitrice sur la coagulation, en particulier sur la fibrino-formation ; inhibition dirigée à la fois à l'égard de l'action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène et à l'égard de l'agrégation des monomères de fibrine en polymères.

Donc la plasmine inhibe les deux premiers temps de la fibrinoformation.

4) Les inhibiteurs :

On distingue deux groupes d'inhibiteurs du système fibrinolytique :

— les inhibiteurs de l'activation du plasminogène : le plasma et le sérum possèdent un inhibiteur du plasminogène qui est à distinguer des antistreptokinases, inhibiteurs acquis immunologiquement.

— les antiplasmines : le plasma et le sérum exercent une action inhibitrice importante à l'égard de la plasmine.

En résumé, et pour la question qui nous occupe, le Facteur Stabilisant de la Fibrine, le Facteur XIII, intervient d'une part dans l'hémostase primaire en participant à la métamorphose visqueuse des plaquettes qu'il rend irréversible ; d'autre part, dans la coagulation au stade de la fibrinoformation en rendant le caillot de fibrine insoluble par la constitution de liaisons chimiques covalentes entre les monomères de fibrine.

ETUDE DU FACTEUR XIII

Dans ce chapitre nous exposerons la physiologie du Facteur XIII, ses propriétés physiques, son mode d'action. Nous nous sommes largement inspirés des mises au point réalisées par JOSSO et SOULIER (36), d'une part, ALAMI, HAMP-TON, RACE et SPEER (3), d'autre part.

PHYSIOLOGIE

Le Facteur XIII est une des protéines du plasma et, à ce titre, a des caractères particuliers. Il est lié aux plaquettes et il ne peut en être séparé par plusieurs lavages. Le déficit en F.S.F. intéresse aussi bien le plasma que les plaquettes (34, 51). L'activité du Facteur Stabilisant de la Fibrine est retrouvée dans des extraits de tissus animaux variés (69).

Le lieu de synthèse est inconnu. Une hypothèse non vérifiée est sa synthèse hépatique (34). Il est à noter que le taux plasmatique du Facteur XIII n'est pas modifié par les antivitamines K (56).

Le métabolisme du Facteur XIII chez le sujet normal n'est pas précisé actuellement.

Il est en grande partie « consommé » au cours de la coagulation. L'activité en F.S.F. du sérum est environ 5 % de l'activité plasmatique. Il est adsorbé sur la fibrine comme la thrombine et la plasminogène et il est retrouvé dans le caillot. Un deuxième mécanisme de consommation intervient probablement puisque le sérum des sujets atteints d'afibrinogénémie congénitale a une aussi faible activité en Facteur XIII que le sérum des sujets normaux (34). Il semble que le Facteur XIII une fois activé par la thrombine en présence de calcium se trouve secondairement inactivé dans le sérum (36).

Le rôle du Facteur XIII dans l'hémostase est montré par le syndrome hémorragique grave qu'entraîne sa carence. Pour DUCKERT, la fibrine formée en l'absence de Facteur XIII serait plus vulnérable que la fibrine normale aux enzymes protéolytiques, car il y aurait une destruction précoce du caillot due à la fibrinolyse normale ; il évoque ce mécanisme en observant le caractère retardé et récidivant des hémorragies en cas de déficit congénital. En fait, l'action de la plasmine est identique *in vitro* vis-à-vis du caillot de fibrine avec ou sans déficit en Facteur XIII (34). Rien n'a pu démontrer le rôle de ce Facteur dans l'action de la plasmine. Notons que la thromboélastographie met bien en évidence la faible résistance mécanique de cette fibrine anormale qui lui donne vraisemblablement un pouvoir hémostatique nul, et que les inhibiteurs de la fibrinolyse ne modifient en aucune façon les tracés anormaux du thromboélastogramme (36).

Un point intéressant a été précisé par DUCKERT et ses collaborateurs, à propos de la cicatrisation anormale, en cas de déficit en Facteur XIII : *in vitro*, les fibroblastes en culture se développent de façon anarchique dans un plasma dépourvu en Facteur XIII.

PROPRIETES PHYSIQUES

Alpha 2 globuline, le Facteur XIII n'est pas dialysable, il est thermolabile et il requiert la présence d'ions calcium pour agir. L'affinité pour le fibrinogène rend difficile son isolement, cependant on peut utiliser la bentonite qui adsorbe sélectivement tout le fibrinogène du plasma sans modifier de façon notable sa teneur en F.S.F. (36).

D'autres procédés de séparation donnent de moins bons résultats : la chaleur, par précipitation sélective (42) ; la thrombine par coagulation du plasma ; la streptokinase par lyse de la fibrine.

Le sulfate de baryum, le gel d'alumine et le phosphate tricalcique, aux concentrations qui adsorbent la totalité des Facteur II, VII, IX et X, n'adsorbent pas le F.S.F. plasmatique.

Les filtres riches en amiante retiennent en partie le F.S.F.

Les composés inactivant les groupements sulfhydriles tels

que le Salyrgan ou l'acide p-chloromercuribenzoïque ou le monoiodacétate de sodium (65) inhibent l'activité du Facteur XIII.

Cette inhibition est levée par la cystéine et le glutathion (48) qui sont de bons stabilisants de l'activité de ce facteur.

La cystéine ne peut cependant tenir le rôle du Facteur Stabilisant de la Fibrine ; on pense que son effet est de réactiver des substances inactives au contact du fibrinogène ou des sous-unités du Facteur XIII (47, 56).

D'autres métaux tels que l'argent, le plomb, le zinc inhibent l'activité du Facteur XIII de même que le venin de serpent (3). On constate aussi une inhibition des liaisons du caillot de fibrine par des amines telles que des esters de glycine.

La purification du Facteur XIII à partir de plasma bovin est rapporté par LORAND et JACOBSEN (48). LOEWY et ses collaborateurs (42) obtinrent une bonne concentration avec un degré élevé de pureté et une spécificité immunologique évidente.

La molécule de ce Facteur est dissociable en trois sous-unités de P.M. 110.000. Le composé principal a une constante de sédimentation de 9,9. La dissociation en sous-unités augmente selon le degré de dilution, de pH, et de température. Cette dissociation est inhibée par la cystéine et, à un plus faible degré, par la glycine, l'alanine et l'arginine.

Par la méthode d'immunodiffusion d'OUCHTERLONY, KIESSELBACH et WAGNER (37) décrivent le Facteur XIII comme une protéine plaquettaire qui, après traitement à la thrombine, tombe pour constituer un immunoprécipité avec ses anticorps spécifiques.

De très faibles taux de Facteur XIII sont indispensables pour la stabilisation de la fibrine : c'est ainsi que 1 mg de Facteur XIII peut rendre 11.000 mg de fibrine insoluble. Un taux de 1 à 2 % du taux normal de Facteur XIII est compatible avec une hémostase normale (32, 50). La demi-vie biologique du Facteur XIII a été estimée de 4 jours et demi à 5 jours, et même à 7 jours (31, 50).

MODES D'ACTION DU FACTEUR XIII

Le rôle essentiel du Facteur XIII dans la fibrinoformation est l'apparition, en présence de calcium ionisé et de thrombine, d'une forte liaison de monomères de fibrine avec la formation de caillot de fibrine insoluble dans l'urée (20, 40, 43, 46).

En 1954, certains auteurs (33, 44) pensent qu'il y a formation, dans le caillot de fibrine, de nouvelles liaisons de ponts disulfure.

En 1950, LORAND et en 1958, JACOBSEN croient que le Facteur XIII agit comme un copolymère du monomère de fibrine dans la formation de fibrine insoluble, et qu'un rapport stoïchiométrique existe entre lui et le fibrinogène.

En 1961, les travaux de LOEWY et ses collaborateurs font admettre le caractère enzymatique de l'action du Facteur XIII sur le monomère de fibrine.

En 1962, LORAND pense à un mécanisme de transpeptidation. La production de liaison intermoléculaire du peptide provient des groupes aminés d'une molécule de fibrine réagissant avec le carbonyl d'une autre. BULUK et ses collaborateurs ont montré cependant que dans la formation de desmofibrine (6), le mécanisme d'échange de liaisons disulfures est conservé.

LAKI et CHANDRASHEKAR (39) ont rejeté le mécanisme de transpeptidation ; aucun nouveau peptide n'apparaît après l'action du Facteur XIII sur la fibrine soluble ; les peptides libérés sont identiques, que le Facteur XIII soit là ou non. Ils ont estimé que le Facteur XIII est un enzyme provoquant une libération de restes hydrocarbonés, au cours de la coagulation, à côté du reste peptidique et de libération d'ammoniac.

Ces auteurs qualifièrent de transamidase cet enzyme. La transamidation s'effectue sur le bêta-carbonyl d'asparagine auquel est lié un reste hydrocarboné. En faveur de cette hypothèse, on note la libération simultanée d'un reste hydrocarboné et d'ammoniac, la disparition de groupes aminés et l'apparition d'un caillot insoluble.

Le processus de transamidation avec rejet d'ammoniac a été décrit par LOEWY et ses collaborateurs (43) comme le mécanisme de formation de fibrine insoluble. Utilisant le Glucagon comme un substrat modèle, un résidu d'asparagine et trois résidus de glutamine, ils montrèrent que l'enzyme, Facteur XIII activé ou transamidase plasmatique, incorpore les esters éthyl de glycine C 14 dans la molécule de glucagon par transamidation qui intéresse les groupes gamma carbonyle de glutamine avec production d'ammoniac. Ils rapportent aussi des résultats préliminaires qui montrent que les deux groupes gamma-carbonyle et bêta-carbonyle d'asparagine peuvent agir comme des accepteurs d'amines.

La polymérisation de la fibrine s'analyse par des méthodes qui utilisent tout le changement d'état physique de la fibrine au cours de son passage de l'état de monomère à celui de réseau solide organisé : propriétés optiques et mécaniques, solubilité dans divers solvants ; structure microscopique et ultramicroscopique.

En présence du F.S.F. le polymère de fibrine a des propriétés qui le caractérisent :

1) Insoluble dans les solvants qui rompent les liaisons hydrogènes et dispersent le polymère de fibrine pure (urée concentrée, acides dilués, détergents anioniques).

La solubilité de la fibrine, en fonction du pH et de la concentration des solutions d'urée, montre qu'en présence de traces de Facteur XIII, on obtient des polymères de solubilité intermédiaire. On peut affirmer une absence de F.S.F. lorsque, à la température du laboratoire et en présence de 20 mM de cystéine, la fibrine est complètement soluble dans l'urée 5 M à pH 8, ou dans l'acide monochloracétique à 1 %.

2) La résistance mécanique est plus élevée pour la fibrine insoluble que pour la fibrine soluble. La thromboélastographie objective les variations de la résistance mécanique du caillot de fibrine en fonction du taux du Facteur XIII. Il existe une relation très étroite entre l'amplitude du tracé thromboélastographique et la concentration du F.S.F. du milieu.

3) La densité optique du réseau de fibrine n'est pas modi-

fiée par l'action du Facteur XIII. La structure ultramicroscopique (DUCKERT - 17) ne l'est pas non plus sauf après traitement du réseau de fibrine par une solution d'urée de faible concentration qui provoque des différences structurales significatives.

ACTIVATION DU F.S.F.

Présent sous forme inactive dans le plasma, le Facteur XIII est activé par la thrombine et par la reptilase, protéase extraite du venin de *Bothrops Jararaca*. La présence de calcium ionisé est indispensable à l'action du Facteur XIII. D'ailleurs, la thromboélastographie donne une image quantitative de cette action du calcium : l'amplitude du tracé varie en fonction de la concentration de calcium dans le milieu, en présence de fibrinogène, de Facteur XIII et de thrombine ; en l'absence de Facteur XIII, le calcium n'a aucune action sur l'amplitude du tracé, ce qui permet une détection aisée de la présence de traces de Facteur XIII dans une préparation de fibrinogène.

METHODES D'ETUDE

Différentes techniques de laboratoire ont été décrites pour évaluer l'activité biologique du Facteur XIII dans le plasma, en analysant les propriétés de la fibrine formée en présence de ce facteur et de calcium ionisé. Pour caractériser et doser ce Facteur on utilise la thromboélastographie, l'histologie du caillot et la solubilité du caillot dans diverses solutions.

THROMBOELASTOGRAPHIE

La thromboélastographie explore les propriétés mécaniques du caillot de fibrine. Les variations de l'amplitude du tracé en fonction du taux de Facteur XIII permettent d'estimer l'activité de ce Facteur en utilisant une même préparation de fibrinogène purifié de référence. Le thromboélastogramme obtenu par recalcification du plasma dépourvu de plaquettes permet une évaluation approximative du taux de ce Facteur XIII si la thrombino-formation est normale (JOSSO, PROU-WARTELLE, ALAGILLE, SOULIER 1962 (34)). Pour un taux donné de fibrinogène, l'amplitude du tracé obtenu avec un plasma dépourvu de plaquettes est proportionnelle au taux de F.S.F. Il doit être de 80 % pour que l'amplitude soit normale.

La correction du défaut d'amplitude d'un plasma dépourvu de Facteur XIII paraît ainsi une méthode sensible d'estimation quantitative de ce facteur, à condition de déplaquettiser le plasma. La thromboélastographie en présence de plaquettes rend difficile la détection d'un déficit modéré en F.S.F.

HISTOLOGIE DU CAILLOT

On peut distinguer histologiquement des caillots normaux et anormaux de plasma hépariné, coagulé par addition de thrombine. Les caillots de plasma normal ont une texture lisse et régulière alors qu'en cas de déficit en Facteur XIII, ils ont une texture plus grossière et moins homogène (DUCKERT, 17).

L'ETUDE DE LA SOLUBILITE DU CAILLOT DE FIBRINE

Le caillot plasmatique normal est insoluble dans une solution d'urée 5 M ou dans une solution d'acide monochloracétique à 1 %.

Nous en exposerons la *technique* en raison de la valeur diagnostique de cet examen.

Le sang est prélevé sur citrate de sodium à 3,8 %. Le plasma est obtenu par centrifugation à 3.600 tours/minute pendant trente minutes.

Des solutions concentrées d'urée 5 M (300 g/l) et 8 M ou d'acide faible : acide monochloracétique à 1 %, acide acétique à 2 %, sont les solvants les plus utilisés.

Dans un tube à hémolyse à 37° C., 0,4 ml de plasma et 0,1 ml de CaCl_2 à 0,1 M sont introduits. On vérifie la coagulation, puis on laisse le tube pendant trente minutes au bain-marie à 37° C. On décolle le caillot en tournant doucement le tube entre les mains. On ajoute alors 3 ml d'urée 5 M ou d'acide monochloracétique à 1 % et on agite. On vérifie régulièrement la dissolution éventuelle du caillot pendant 24 heures.

Résultats : On constate, lors d'un déficit en Facteur XIII, une redissolution rapide du caillot, surtout en présence d'acide monochloracétique (temps inférieur à 5 ou 10 minutes).

Cette méthode, bien que peu sensible permet de dépister des déficits majeurs en Facteur XIII, inférieurs à 1 %, car il suffit d'un taux de 1 à 2 % pour rendre le caillot insoluble.

TYLER (68), dans une étude comparative des solvants habituellement utilisés pour déterminer la stabilisation de la

fibrine, constate que les deux réactifs acides, c'est-à-dire l'acide monochloracétique à 1 %, et l'acide acétique à 2 % ont une action dissolvante beaucoup plus rapide que l'urée 8 M et dissolvent mieux la fibrine « partiellement stabilisée ». Pour déterminer en clinique la stabilisation d'un caillot sanguin il suffit d'examiner le caillot après une heure d'incubation dans l'un ou l'autre des solvants acides. Il n'y a pas d'avantage apparent à utiliser une incubation prolongée dans l'urée 5 M ou 8 M car avec cette méthode, le caillot, en l'absence de Facteur XIII, n'est dispersé complètement qu'au bout de quelques heures.

Certains auteurs (25, 31, 56) ont ajouté la cystéine à une concentration de 20 millimoles (LORAND et JACOBSEN) (48) pour activer les traces de Facteur XIII. Lorsque la solubilité du caillot persiste malgré cette adjonction, le déficit en Facteur XIII est prouvé.

Pour le cas où une fibrinolyse existerait, et pour l'annuler, le prélèvement de sang doit-être fait sur citrate de sodium et sur une solution d'inhibiteur de fibrinolyse : acide epsilon aminocaproïque (0,1 ml à 200 mg/ml) ou inhibiteur de KUNITZ (0,1 ml à 200.000 unités/ml) pour 10 ml de sang ; ceci évite une fibrinolyse, in vitro, pouvant fausser les résultats.

DOSAGE DU FACTEUR XIII

Deux types de méthode utilisent des réactifs dépourvus de Facteur XIII : fibrinogène, plasma ou solution de monomère de fibrine.

1. - La méthode de dilution en série :

L'addition à un réactif dépourvu de Facteur XIII de dilutions progressives du plasma à tester permet le dosage de ce facteur, en déterminant la plus faible quantité de plasma pour laquelle ce réactif, coagulé par la thrombine et le calcium, reste insoluble dans l'acide monochloracétique à 1 %.

On met dans un tube à hémolyse 0,2 ml soit de fibrinogène purifié dépourvu de Facteur XIII préparé sur chromatographie sur DEAE-cellulose (méthode MOLESSON - FINLAYSSON) (54), soit de plasma de déficit congénital en Facteur XIII, soit de fibrinogène dépourvu de Facteur XIII

(après trois passages successifs sur filtre d'amiante à 30 % à la vitesse de 30 gouttes par minute) auquel est ajouté successivement :

- 0,1 ml de tampon de Michaelis pH 7,35,
- 0,1 ml de cystéine 0,1 M,
- 0,1 ml de thrombine calcique.

Le caillot ainsi obtenu est mis au bain-marie à 37° C durant trente minutes. On ajoute 3 ml d'acide monochloracétique à 1 %. Le caillot se redissout en moins de 5 minutes en l'absence de Facteur XIII.

On remplace 0,1 ml de tampon par 0,1 ml de dilutions progressives de plasma (obtenu par centrifugation d'un sang prélevé sur citrate de sodium) en tampon de Michaelis (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256) et l'on procède comme ci-dessus. On lit le résultat une heure après et on vérifie 24 heures plus tard.

On constate qu'en présence de plasma normal, la limite de redissolution du caillot se situe entre la dilution au 1/64 et celle au 1/128. Si le témoin est considéré comme contenant 100 % de Facteur XIII, on peut en déduire en fonction de la dilution du plasma, le taux de Facteur XIII du plasma à tester.

Les causes d'erreurs du dosage résident dans la préparation du fibrinogène sans Facteur XIII. La méthode par chromatographie est de réalisation difficile mais donne de bons résultats. La méthode par filtration sur amiante, si elle est simple, donne des résultats très variables.

2. - *La méthode de solubilisation partielle de la fibrine*, qui permettrait de définir une unité d'activité en exprimant l'activité recherchée en valeur absolue, est assez critiquable du fait des variations de réactivité de la fibrine d'une préparation à l'autre.

Cette méthode utilise un système où la concentration du Facteur XIII est suffisamment faible en regard de celle de la fibrine : la quantité de fibrine solubilisée est inversement proportionnelle à la concentration de Facteur XIII. On mesure,

en respectant certaines conditions, soit la quantité de fibrine restée insoluble ; soit la quantité de fibrine solubilisée.



Aucune des méthodes ci-dessus n'est aisément utilisable en pratique courante pour déterminer le taux de Facteur XIII plasmatique. La technique de solubilité du caillot, dans certains solvants, ne permet de dépister qu'un déficit total, et les méthodes de dosage ont l'inconvénient d'exiger des réactifs dépourvus de Facteur XIII.

SWIGERT et ses collaborateurs (65) ont suggéré l'emploi d'une méthode de dosage fondée sur la propriété d'inhibition sélective du Facteur XIII par des composés inactivant les liaisons sulfhydriles.

SIGG et DUCKERT (61) ont proposé le test de tolérance au moniodoacétate de sodium pour le dosage quantitatif du Facteur XIII. Ce test est basé sur l'inhibition réversible de l'action du Facteur XIII par le M.I.A.

PRINCIPE DU M.I.A. TEST

Un caillot de fibrine, préalablement mis en contacts avec des concentrations croissantes de monoiodo-acétate de sodium, est mis dans l'urée 5 M pour étude de sa solubilité. Les liaisons sulfhydriles entre les monomères de fibrine se trouvent alors bloquées, ce qui rend le Facteur XIII inopérant. La solubilisation dans l'urée sera d'autant plus rapide que le nombre de liaisons non stabilisées sera grand. Lorsque le taux de F.S.F. est abaissé, de faibles concentrations de M.I.A. suffisent à provoquer une solubilisation rapide puisque le Facteur XIII est insuffisant pour stabiliser les liaisons non bloquées. La méthode peut être sensibilisée en estimant, pour chacune des concentrations de M.I.A., la quantité de fibrine solubilisée dans l'urée après différents temps de séjours dans ce solvant.

TECHNIQUE DU M.I.A. TEST

A intervalles de temps réguliers 30, 45, 60 et 80 minutes, on note l'aspect du caillot ; selon l'intégrité ou le fractionnement du caillot en portions plus ou moins fines, SIGG a proposé une estimation chiffrée de 4 à 0.

Pour chaque temps d'incubation dans l'urée, on attribue le chiffre correspondant à l'aspect du caillot, en fonction de la concentration en M.I.A. décroissante dans quatre tubes.

La somme des 16 chiffres obtenus à la fin de la manipulation, donne « l'indice de tolérance à l'acide monoiodacétique », finalement proportionnel à la concentration en F.S.F.. La normale est de 43 ± 5 .

En conclusion, la technique de SIGG est une méthode d'estimation quantitative du Facteur XIII, facile à pratiquer et de bonne reproductibilité. Une seule courbe d'étalonnage est pratiquée pour une manipulation donnée.

AUTRE TECHNIQUE DE DOSAGE

BOHN et HAUPT (9) décrivent une méthode de dosage quantitatif du Facteur XIII, basée sur l'utilisation d'un sérum antifacteur XIII inhibiteur. L'action d'inhibition est spécifique. En mesurant la quantité d'antisérum nécessaire à l'inhibition totale de l'activité enzymatique, on peut calculer de façon simple le taux en Facteur XIII par rapport à un mélange de plasmas normaux pris comme standard.

ETUDE DE NOTRE OBSERVATION

L'intérêt du cas de l'enfant que nous rapportons est centré sur la longueur du temps mis à poser le diagnostic. Les examens de laboratoire ont été, en particulier, faussés à deux reprises par des transfusions qui, si elles répondaient à la thérapeutique idéale, empêchaient de mettre en évidence la cause de ce trouble de la crase sanguine.

Christian C... est né le 9 décembre 1957 à Troyes, d'une mère âgée de 28 ans. Poids de naissance : 3 kg 200.

Jusqu'en 1969, il est hospitalisé à plusieurs reprises, et, fait capital, presque chaque fois des désordres de l'hémostase ont été notés.

Il est hospitalisé une première fois, à l'âge de 19 jours, à l'hôpital des Hauts-Clos de Troyes, pour une *hémorragie ombilicale* qui existait déjà à l'entrée en maison maternelle dix jours auparavant.

L'examen d'entrée signale que l'état général est bon :

- l'ombilic est d'apparence saine, sans inflammation périombilicale,
- le foie déborde de deux travers de doigts,
- la rate n'est pas perçue,
- le reste de l'examen, en particulier cardio-pulmonaire et neurologique, ne révèle rien d'anormal.

Devant cette hémorragie ombilicale importante, il est prescrit de la vitamine K. L'enfant est confié au chirurgien qui réalise l'électrocoagulation d'un *bourgeon charnu ombilical*.

Avant l'électrocoagulation un bilan biologique succinct est pratiqué :

— G.R.	: 5.170.000
— G.B.	: 13.400
— H.B.	: 110
— V.G.	: 1,07
— T.S.	: 4' 30"
— T.C.	: 3' 30"
— plaquettes	: 143.000

Après cette petite intervention, on est surpris de trouver une anémie :

— G.R.	: 2.400.000
— H.B.	: 50 %
— V.G.	: 1,04

On décide donc de le transfuser quelques jours après avec 50 cc de sang. Cette transfusion est renouvelée la quinzaine suivante.

Christian sort du service à l'âge de 1 mois et demi avec un poids de 4 kg.

Il est réhospitalisé, en chirurgie, le 22 décembre 1959, à l'âge de 2 ans, pour cure d'une hernie inguino-scrotale droite et d'un phimosis. Il reçoit le jour de l'intervention :

- Trophysan : 200 cc,
- Plasma : 100 cc, ce qui explique l'absence de saignement post-opératoire.

Il est, en effet, noté des suites opératoires normales. Au cours de ce séjour, il fait une varicelle et subit, en outre, une paracentèse. On trouve un pus abondant. Les tympans cicatrisent sans saigner. A ce moment il existe une discrète anémie :

— G.R.	: 3.700.000
— G.B.	: 10.800
— H.B.	: 40
— V.G.	: 0,54

La troisième hospitalisation, le 6 juin 1962 est motivée par un hématome frontal décidivant après un traumatisme minime. L'hématome est ponctionné, les suites sont qualifiées de normales. Il sort dix jours plus tard.

Nouveau séjour en chirurgie le 5 janvier 1964 à la suite d'une chute d'une chaise : traumatisme crânien avec perte de connaissance sans vomissements. L'examen neurologique est normal. A noter un hématome frontal volumineux ;

— N.F.S.

G.R. : 5.400.000

H.B. : 108

V.G. : 1

Trois semaines plus tard, le 29 janvier 1964 l'enfant est une nouvelle fois hospitalisé pour un hématome du tiers supérieur de la jambe droite. L'hématome régresse sans ponction. On prescrit seulement du Chymoral.

Le 11 février, nouvelle admission après une chute dans la cour de l'école. On s'étonne que cet enfant fasse si facilement des hématomes importants. Son médecin traitant se demande si l'enfant n'est pas battu.

A l'examen on note un important hématome de la fesse droite et un petit hématome au tiers inférieur de la jambe droite. La pâleur des conjonctives surprend. L'absence de purpura est soulignée ; il n'y a ni splénomégalie, ni adénopathies. Les tests « usuels » de l'hémostase montrent uniquement qu'il existe toujours une anémie hypochrome :

— G.R. : 3.100.000

— H.B. : 55 %

— V.G. : 8,88

— plaquettes : 440.000

— T.S. : 2' 30"

— T.C. : 7'

— signe du lacet : négatif

— le myélogramme est normal.

Quinze jours plus tard, l'enfant revient pour hématomes multiples :

- un hématome post-traumatique au niveau de la crête tibiale gauche avec excoriation cutanée,
- un hématome profond de la fesse droite,
- un hématome de la fosse sous-épineuse gauche.

On ne trouve aucun autre signe clinique de la série hémopathique.

Le 10 mars 1966, évacuation des hématomes de la fesse et de la crête tibiale, et mise en place d'une mèche.

Encore une fois, on remarque dans le bilan biologique l'absence d'anomalie majeure de l'hémostase et l'apparition d'une anémie post-opératoire :

Avant l'intervention, le 3 mars :

— G.R.	: 4.490.000
— G.B.	: 7.800
— H.B.	: 71 %
— V.G.	: 0,80
— Plaquettes	: 200.000
— T.C.	: 9' 30"
— T.S.	: 4' 30"
— rétraction du caillot	: normale
— Temps de Howell	: 1' 45"
— Temps de céphaline	:
témoin	: 69"
malade	: 74"
— Taux de Prothrombine	: 100 %
— Temps de Quick	: 14"
— Test à l'Héparine	: résultats identiques à ceux du témoin
— Test de génération de la thromboplastine	: normal par rapport au témoin utilisé.

Après l'intervention, le 15 mars :

— G.R.	: 3.400.000
— G.B.	: 5.300
— H.B.	: 52 %
— V.G.	: 0,73

Il reçoit le lendemain une transfusion de sang. Elle répare de façon spectaculaire et durable l'anémie que semblait avoir engendrée l'intervention.

Hémogramme du lendemain :

— G.R.	: 4.540.000
— G.B.	: 6.000
— H.B.	: 76 %
— V.G.	: 0,84

Devant ce tableau d'hématomes multiples, cet enfant est adressé à l'Hôpital PARROT de BICETRE, dans le service du Professeur ALAGILLE, le 9 avril 1966 pour un bilan de l'hémostase, trois semaines donc après la transfusion de sang.

A l'entrée dans le service parisien, on note le bon état général. On ne retrouve aucune trace d'hématome ou d'ecchymose mais seulement deux cicatrices d'intervention dans la région inguinale et au niveau de la fesse droite.

Le bilan d'hémostase pratiqué est tout-à-fait normal : T.S. 3' ; résistance capillaire normale ; bonne rétraction du caillot avec activité plaquettaire excellente ; Prothrombine résiduelle à 5 % ; dosage des facteurs antihémophiliques : 80 % de Facteur A, 70 % de Facteur B ; Tolérance à l'Héparine normale ; complexe prothrombique normal.

Le 23 décembre 1966 : l'enfant est hospitalisé une huitième fois. La blessure du plancher de la bouche provoque un gros hématome de cette région traitée par compression sur Spongel, thrombase et « petites transfusions hémostatiques ».

Son médecin note que « le petit malade pose un problème médical curieux car, de toute évidence la clinique montre qu'on est en présence d'une anomalie de la crase sanguine. Néanmoins, tous les laboratoires spécialisés consultés affirment que tout est normal. »

N.F.S. du 24 décembre 1966 :

— G.R.	: 3.370.000
— G.B.	: 4.900
— plaquettes	: 196.000
— taux de prothrombine	: 90 %

Transfusions de 250 cc de sang le 24 décembre 1966 et le 27 décembre 1966 associées au Cortancyl, Dicynone et Vitamine K.

Le 4 janvier 1967 :

- T.S. : 3' 30"
- T.C. : 7' 30" - 9' 30"
- Rétraction normale
- Temps de Quick : témoin 13", malade 14".
- Activité en Prothrombine : 75 %
- Consommation de Prothrombine en 2 temps : 40" (NI > 50")
- Test à l'Héparine : pratiquement égal au témoin
- Plaquettes : 420.000 mm³
- Recherche du Facteur stabilisant de la fibrine : normale (ce résultat est à interpréter en fonction de la transfusion préalable).

Le 13 janvier 1967 :

- Temps de Quick T : 13" ; M : 14"
- Temps de Stypven : normal
- Temps de céphaline : normal
- Consommation de Prothrombine en 2 temps : 34" normal 45.

On se demande s'il ne s'agit pas d'une hémophilie fruste.

Le 8 février 1967, pas de déficit en Facteur hémophilique.

Le 2 juin 1969 : neuvième hospitalisation pour syndrome abdominal douloureux avec vomissement, douleur abdominale de la fosse iliaque droite et une température à 37° 8. On note une défense dans la région du point de Mac Burney et une attitude en psoïtis. Des ecchymoses multiples sont retrouvées sur les membres.

Numération de ce jour :

- G.R. : 3.700.000
- G.B. : 13.200
- Hématocrite : 36 %

Le chirurgien de Troyes intervient pour une appendicectomie en urgence. L'incision de Mac Burney fait découvrir un appendice sain mais, par contre, il existe un hématome rétro-péritonéal qui est évacué ; une mèche est mise en place. Un traitement antihémorragique comprenant Adrénoxyl, Vitamine K et antibiotiques, est institué.

Deux jours plus tard, numération :

— G.R. : 3.400.000
— Hématocrite : 32 %

Ablation de la mèche huit jours après l'intervention. La numération faite le 14 juin objective le syndrome hémorragique :

— G.R. : 2.500.000
— G.B. : 9.900
— Hématocrite : 24 %

Dix jours après l'intervention, on est inquiet devant l'absence complète de cicatrisation au niveau de l'incision de Mac Burney. Un caillot sanguin de très mauvaise qualité s'infiltre entre les lèvres de la plaie et il existe un hématome sous-cutané étendu de la paroi abdominale et des organes génitaux.

D'anciens hématomes sont remarqués au niveau du pied droit et de la jambe droite ainsi qu'une augmentation de volume du genou droit avec choc rotulien discret.

Avant toute transfusion, devant la permanence des troubles de l'hémostase, malgré la numération à 2.500.000 globules rouges et l'hématocrite abaissée, le pédiatre, appelé en consultation, conseille de faire explorer à nouveau ce malade dans le service du Professeur ALAGILLE de l'Hôpital PARROT à Bicêtre avant toute transfusion.

Christian est admis dans le service parisien le 17 juin 1969.

A l'entrée, on note :

1° Une *hémarthrose* du genou gauche.

2° L'existence de nombreux hématomes sous-cutanés sans éléments pétéchiiaux.

3° Au niveau de l'incision de Mac Burney, un caillot sanguin bourgeonnant de très mauvais qualité.

Cette fois l'existence d'une hémarthrose oriente d'emblée et sûrement vers un trouble constitutionnel de la coagulation et, malgré l'exploration subnormale de la coagulation en 1966, un nouveau bilan de l'hémostase est demandé en urgence :

- Temps de Quick : malade 17" - témoin 17" 8
- Temps de Céphaline kaolin : malade 70" 6 - témoin 73"
- Facteur VIII supérieur à 100 %
- Facteur IX supérieur à 100 %

On élimine donc une hémophilie, devant l'existence d'un temps de Quick normal. On élimine aussi par les tests appropriés un déficit en Facteur II, V, VII, X.

Il ne reste plus qu'à envisager l'exceptionnel *déficit en Facteur XIII*. Ce diagnostic va rapidement être vérifié. La lyse du caillot, en présence d'urée, est franche : malade 20", témoin 24 heures. Le dosage quantitatif montre un taux de F.S.F. inférieur à 1 %.

On décide le débridement de la plaie et l'évacuation de l'hémarthrose sous couverture de plasma. Christian reçoit deux flacons de plasma anti-hémophilique A avec 100 mg d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone, 78 g d'Hémocaprol et 2 g de Totapen.

Le 18 juin, on évacue l'hématome par une incision iliaque droite d'appendicestomie. L'hématome pariétal superficiel ne présente ni fusée profonde, ni latérale. Le champ est sec après évacuation de l'hématome. On rapproche l'aponévrose du grand oblique et on laisse la plaie ouverte.

L'héмограмme du 18 juin montre :

- G.R. : 2.660.000
- H.B. : 6,7 g
- Concentration corpusculaire en hémoglobine moyenne : 29 %
- Volume corpusculaire moyen : 85 μ^3
- Hématocrite : 23 %

- G.B. : 13.200
- Polynucléaires neutrophiles : 83 %
- Lymphocytes : 13 %
- Monocytes : 4 %
- Anisocytose
- Anisochromie

L'hémogramme du 19 juin montre :

- G.R. : 3.230.000
- Hématocrite : 28 %
- Plaquettes : 375.000

Les suites opératoires sont absolument sans incident. On noue secondairement les fils cutanés et la cicatrisation s'avère de belle qualité.

Le 24 juin, dosage du Facteur XIII : 25 %.

L'accident hémorragique résolu, il reste un gros problème médico-social. Christian est, en effet, abandonné et placé chez une nourrice assez âgée et vraisemblablement éthylique. On envisage un moment un placement au Centre pour hémophiles de La Queue-les-Yvelines, mais le Q.I. à 50 de Christian fait interdire cette solution.

En outre, se pose un problème orthopédique, car il faut envisager une rééducation des deux genoux.

Nouvelle hospitalisation le 24 septembre 1969 car l'enfant a fait une chute quinze jours auparavant.

On constate une impossibilité de mobiliser son genou droit, une température augmentée au niveau de ce genou, un hématome au niveau des ischio-jambiers et du triceps droits. On remarque de plus un flexum du genou et un équinisme du pied.

La rééducation est entreprise à l'aide d'une attelle plâtrée qui réduit progressivement ce flexum et cet équinisme, avec de bons résultats.

Le 2 janvier 1971, à l'âge de 13 ans, Christian C... entre en état d'obnubilation avec raideur de la nuque au Centre hospitalier de Troyes.

Deux jours avant, il avait eu des céphalées, des vomissements et un épisode de hoquet. La notion de traumatisme est difficile à établir par l'interrogatoire.

L'aggravation est alors très rapide. Il est adressé dans le service du Professeur ALAGILLE où il arrive dans un coma profond avec décérébration, mydriase gauche.

L'artériographie révèle « une image de très gros lobe frontal sans malformation vasculaire visible ».

A l'intervention le 2 janvier 1971 on trouve « un volumineux hématome intracérébral en caillots qui est évacué et on découvre un angiome qui est retiré. »

L'état de l'enfant semble s'améliorer après l'intervention mais le jour suivant il s'aggrave et le décès survient six jours plus tard.

L'examen biologique des parents effectué en octobre 1969 donne les résultats intéressants ci-dessous :

— Dosage du Facteur XIII :

Système :

— Fibrinogène humain chromatographié dé-	
pourvu de Facteur XIII	0,2 ml
— Plasma dilué	0,1 ml
— Cystéine 0,1 M, pH 7	0,1 ml
— Thrombine (Su/ml) en Cl ₂ CA 0,05 M	0,1 ml

Les patients ont été testés par rapport à un pool de sept plasmas normaux.

Propositus	traces (1 %)
Père	50 %
Mère	100 % environ

— Dosage du Fibrinogène (macrométhode) :

Propositus	3,6 g/l
Père	2,9 g/l
Mère	1,4 g/l

THROMBOELASTOGRAMME

PLASMA RICHE EN PLAQUETTES

10/10/69

1) C [REDACTED] (enfant)

P.R.P.

am = 50 mm

2) C [REDACTED] (père)

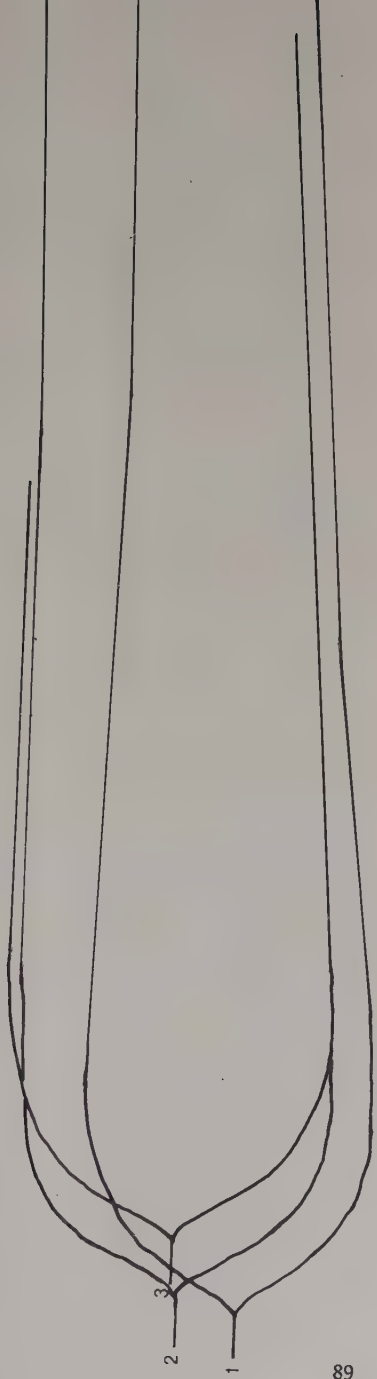
P.R.P.

am = 56 mm

3) C [REDACTED] (mère)

P.R.P.

am = 57 mm





PLASMA PAUVRE EN PLAQUETTES

10/10/69

1) C [REDACTED]

P.P.P. (enfant)

am = 0,4 cm

2) C [REDACTED]

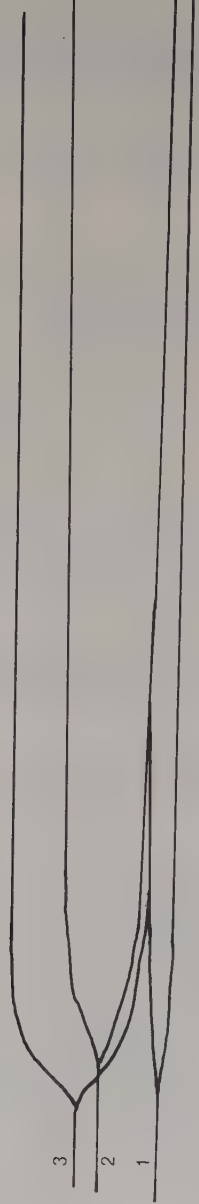
P.P.P. (père)

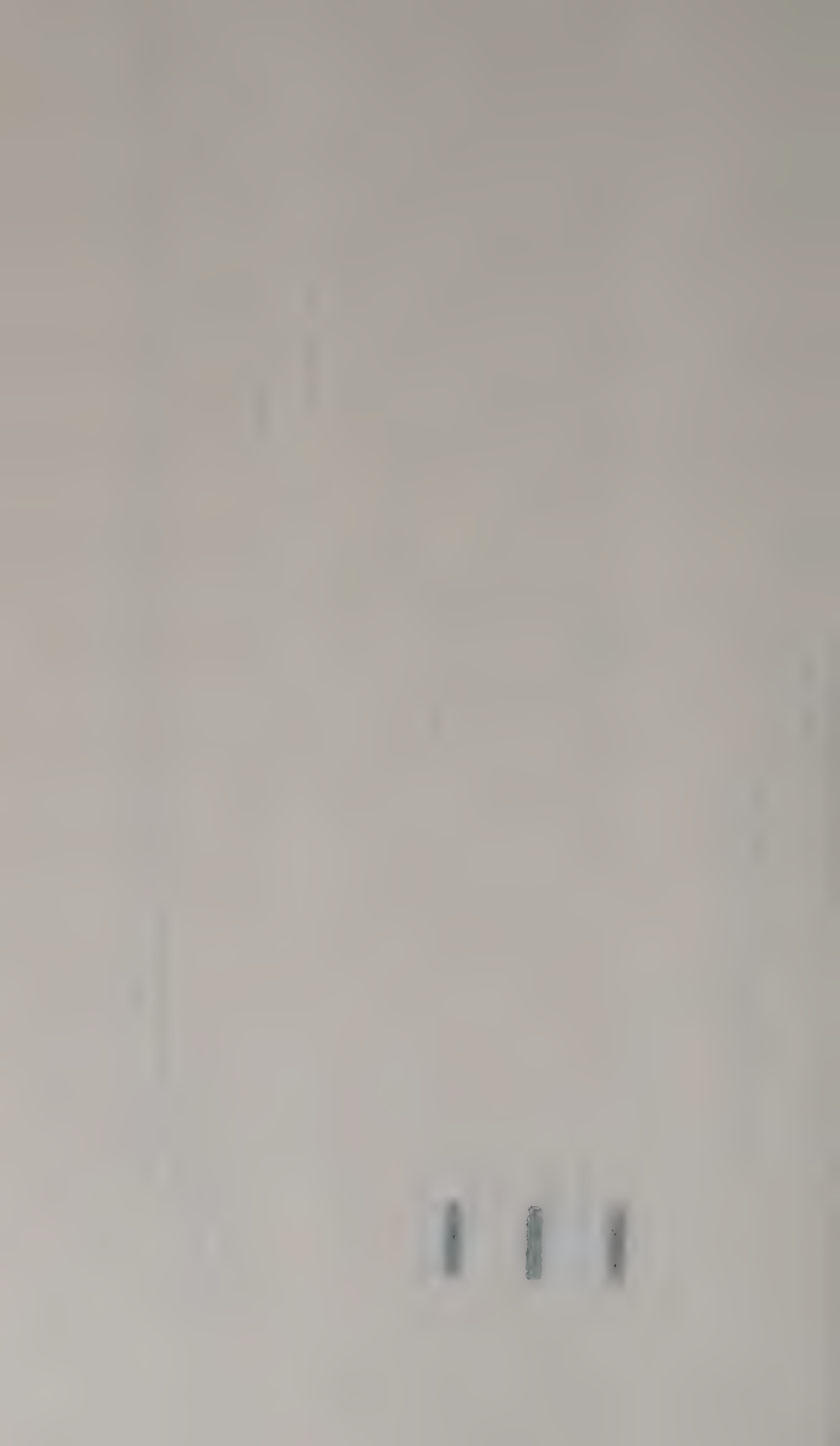
am = 1,6 cm

3) C [REDACTED]

P.P.P. (mère)

am = 2,5 cm





Le thromboélastogramme effectué sur du plasma de la mère, du père et de l'enfant :

1) Plasma riche en plaquettes : ne révèle que chez l'enfant une diminution de l'amplitude maximale à 50 mm et un rapprochement plus rapide des deux branches du thromboélastogramme.

Le tracé de la mère et du père sont pratiquement normaux.

2) Plasma pauvre en plaquettes.

Les tracés montrent de franches anomalies chez le père et encore plus chez l'enfant ; la mesure de l'amplitude maximale donne les résultats suivants :

Mère	am = 2,5 mm
Père	am = 1,6 mm
Enfant	am = 0,4 mm

Il convient de noter que le caryotype est normal chez cet enfant.

En conclusion de cette observation, on peut retenir les points suivants :

Cet enfant, né en 1957, a été hospitalisé neuf fois pour des phénomènes évoquant un trouble de l'hémostase :

- Hémorragie ombilicale,
- Hématomes multiples : front, fesse, membres, plancher de la bouche rétro-péritonéal,
- Hémarthroses des genoux.

Malgré cela, bien que suspecté, le diagnostic n'a pas été établi avant l'âge de 12 ans : la leçon mérite d'être méditée...

Devant un syndrome hémorragique qui ne reçoit pas d'explication par les examens de laboratoire courants, il faut avant n'importe quelle « thérapeutique réflexe » mettre en œuvre toutes les techniques actuelles qu'offre le laboratoire pour faire un diagnostic étiologique précis qui seul permettra un traitement logique et par conséquent réellement efficace.

N° Publications	AUTEURS	SEXE	AGE	HEMORRAGIE OMBILICALE	HEMARTHROSES	EPISTAXIS	HEMORRAGIE DENTAIRE	OTORRAGIE	HEMATOMES	PLAIE HEMORRAGIQUE	HEMORRAGIE GASTRIQUE	HEMOPERITOINE	HEMORRAGIE GENITO-URINAIRE	CICATRISATION DEFECTUEUSE
1	DUCKERT 1960 (20)	M M F	7 1 1/2 2 ?	+	-				+	+				-
2	IKKALA 1962 (32)	M	2	+					+	+				
3	DONI 1962 (16)	M	18	-		+	+		-					+
4	MASURE 1962 (52)	M	6	+					+	+				+
5	MANDELLI 1963 (51)	F	2	+					+	+				
6	TSEVRENIS 1964 (67)	M	24	-					-	+				+
7	JOSSO 1964 (34)	M M	14m 4	+				+	+	+				- -
8	IKKALA 1964 (31)	F	32	+	+				-			+	+	
9	AMRIS 1965 (5)	M	12	+	+	-	+		+	+				+
10	HAMPTON 1965 (29)	M M	26 23	- -	+	+			- -	+	+			+
11	HAMPTON 1965 (28)	F F F F F F	41 33 21 17 14 8	- - - - - -		+	+		+	+				+
12	BARRY 1965 (8)	M	12	+	+			+	+	+				
13	FISHER 1966 (25)	F	20	+					+	+		+		
14	BRITTEN 1967 (44)	M	3	-	+	+			+	+				

[illegible]

REVUE DE LA LITTÉRATURE

(23 OBSERVATIONS)

La revue de littérature nous a offert vingt-trois descriptions en cas de Déficit en Facteur XIII, nous en rapportons les principaux éléments que nous avons schématiquement présentés dans un tableau synoptique ; ils nous permettront d'en préciser la séméiologie au chapitre suivant.

Première observation : 1960

DUCKERT F., JUNG E, SHMERLING D.H. (20)

Deux frères issus d'un mariage consanguin présentent, cliniquement, une tendance hémorragique remontant à la naissance avec trouble de la cicatrisation des plaies et, biologiquement, une décroissance rapide de l'amplitude du thromboélastogramme et une solubilité anormale du caillot dans l'urée.

Cette anomalie est bien réparée par les transfusions de sang.

■
* *

— Paul, 7 ans, troisième fils de parents consanguins.

— hémorragie ombilicale le douzième jour d'une naissance normale.

— hématome au moindre coup : à six mois, hématome frontal important ; à un an, traumatisme crânien suivi de trépanation pour hématome sous-dural : en dépit d'intervention chirurgicale ou de bandage compressifs, les plaies saignent des semaines entières.

Les cicatrices, lentes à se former avec un tissu de granulation lâche, sont larges, irrégulières et rétractées.

— Il est hospitalisé une cinquième fois pour une plaie frontale qui, malgré la suture chirurgicale, recommence à saigner le lendemain.

— Le traitement transfusionnel permet des extractions dentaires sans hémorragie.

*
**

Antécédents familiaux :

— Franz, son frère, 18 mois : mêmes anomalies de saignement avec hémorragie ombilicale et hématome.

— Les parents, les deux frères et les deux sœurs sont normaux avec non dissolution du caillot dans l'urée 5 M.

— Deux frères du grand-père maternel ont eu, l'un une hémorragie ombilicale dont il est mort à l'âge de quatorze jours, l'autre une hémorragie ombilicale la deuxième semaine de la vie et vraisemblablement une hémorragie cérébrale dont il mourut à 30 ans.

— Une sœur du grand-père a trois filles de parents consanguins. *Toutes les trois* : hémorragie ombilicale la deuxième semaine de la vie : l'une mourut à un an d'hémorragie dentaire après transfusion, une autre après trépanation exploratrice.

Laboratoire :

Thromboélastogramme :

— L'amplitude maximale est légèrement diminuée, la formation du caillot est irrégulière et la stabilité du caillot diminue rapidement.

— Le caillot obtenu par recalcification est partiellement soluble en urée 5 M en une heure et, complètement soluble en 2 à 3 heures.

Une addition de 0,5 % de plasma normal rend le caillot insoluble.

Après transfusion le taux de F.S.F. atteint 2 à 3 % de la valeur normale.

Deuxième observation : 1962

IKKALA E., NEVANLINNA H.R. (32)

Décrivent le cas d'un garçon dont le premier accident hémorragique survient à la chute du cordon nécessitant une transfusion de sang. Une plaie de la bouche est aussi suivie de transfusion. Des contusions apparaissent aux moindres traumatismes :

— A quatre ans, important hématome du coude droit avec légère parésie du nerf radiale. Aucune hémorragie nasale ou articulaire.

— Enfant unique. Pas de consanguinité des parents. Aucun syndrome hémorragique dans la famille. L'activité du F.S.F. des parents est normale. Le laboratoire montre un caillot soluble dans l'urée en deux heures et dans l'acide monochloracétique en 50 minutes.

Une suspension de plaquettes ou de sérum normaux rendent le caillot insoluble.

Une transfusion de 200 ml de sang est efficace durant 15 jours.

Troisième observation : août 1962

DONI A., BARTOLETTI L., BERNI G. (16)

Jeune homme de 18 ans ; parents, trois frères et une sœur en bonne santé.

— Dans ses antécédents : pas d'hémorragie ombilicale.

— Depuis l'âge de 6 ans : fréquentes épistaxis.

— A 17 ans : grosse hémorragie dentaire, puis épistaxis qui nécessite un tamponnement postérieur.

— A 18 ans : une petite plaie digitale saigne abondamment à plusieurs reprises en quelques jours avec cicatrisation très lente et de mauvaise qualité.

Des épistaxis répétées font poser le diagnostic : caillot soluble dans l'urée 5 M.

Le frère du malade aurait un syndrome identique. A noter : nombreuses unions consanguines dans la famille.

Quatrième observation : 1962

MASURE R. (52)

Rapporte le cas d'un enfant de sexe masculin, né à terme ; hémorragie ombilicale à la chute du cordon qui n'est arrêtée qu'après deux transfusions sanguines. Ecchymoses les premières années ; hématomes du cuir chevelu à trois ans ; la même année, hémorragie après un arrachement accidentel de l'ongle du gros orteil.

A l'âge de six ans survient un état de torpeur consécutif à un traumatisme crânien avec ecchymose fronto-temporale droite : hospitalisation et transfusion, état d'obnubilation accompagné de vomissements avec période d'agitation et d'hyertonie, cyanose, tachycardie et l'enfant meurt.

Dissolution du caillot en 15 minutes dans l'acide monochloracétique.

Aucune consanguinité parentale.

A noter une sœur qui a dû être transfusée pour hémorragie ombilicale, mais le déficit en F.S.F. n'a pu être mis en évidence chez elle.

Cinquième observation : 1963

MANDELLI F. (51)

Cette observation rapporte le cas d'une fille unique, âgée de 2 ans, née de parents consanguins. Aucun antécédant hémorragique n'est retrouvé chez les ascendants ou les collatéraux.

L'anamnèse retrouve à la chute du cordon une hémorragie ombilicale qui a duré dix jours, jusqu'à une transfusion de sang frais ; fréquents hématomes sous-cutanés et ecchymoses après de minimes traumatismes.

A 16 mois, hémorragie de la cavité buccale qui, en dépit de la suture chirurgicale, ne cède qu'à la transfusion.

Les bilans d'hémostase sont normaux ; seul le tracé thromboélastographique a conduit au diagnostic :

Exécuté sur plasma oxalaté :

— temps de rétraction : 37 mn.

— vitesse de formation du caillot : 18 mn.

— amplitude maximale : 37 mm et après ce maximum, on a un rapprochement des deux branches du tracé jusqu'à une amplitude de 3 à 4 mm.

Cet aspect particulier du tracé fait évoquer la possibilité d'un déficit en F.S.F. confirmé par la redissolution du caillot dans l'urée 5 M et l'acide monochloracétique à 3 %.

Les parents n'ont présenté aucune manifestation hémorragique, ni aucune altération de l'hémostase. Le thromboélastogramme est normal et l'amplitude maximale ne bouge pas après 24 heures, sans redissolution de la fibrine. L'étude du F.S.F. ne révèle aucune anomalie.

Sixième observation : 1964

**TSEVRENIS H., MANDALAKI T., CHOULIARAS Ch.,
TZIMAS S. (67)**

Rapportent en 1964 ce cas en Grèce.

Il s'agit d'un homme de 24 ans qui a présenté une hémorragie pendant quinze jours, apparue deux jours après une appendicectomie à 16 ans. Même accident après intervention pour hernie inguinale à 21 ans.

Aucune autre hémorragie dans les antécédents. Aucun antécédent hémorragique familial.

Tests d'hémostase normaux excepté un effritement important du caillot sanguin.

Cicatrisation de la plaie : déficiente et retardée.

L'étude de la survie du Facteur XIII après transfusion de plasma montre une chute à 50 % le quatrième jour ; et sa persistance jusqu'au vingt-quatrième jour.

In vitro, le pouvoir correcteur du sérum est plus faible que celui du plasma. Les plaquettes ont aussi un pouvoir correcteur.

Septième observation : 1964

**JOSSO F., PROU-WARTELLE O., ALAGILLE D.,
SOULIER J.-P. (34)**

1° cas : Sexe masculin. Diagnostic posé à l'âge de quatorze mois. Parents non consanguins. Pas d'antécédents hémorragiques familiaux.

Le premier accident survient à la chute du cordon. Hémorragie méningée à un an, suivie d'hémiplégie, après ponction de la fontanelle. Otorraxies après paracentèses pour otites fréquentes. Saignement anormal au niveau des points de piqure. Ecchymoses et hématomes sous-cutanés traumatiques d'apparition retardée jusqu'à 24 heures après l'incident causal.

*
**

2° cas : Sexe masculin. Diagnostic posé à l'âge de quatre ans. Parents consanguins. Pas d'antécédents familiaux. Chute prématurée du cordon au sixième jour suivie d'une hémorragie dramatique traitée par transfusion.

Ecchymoses et hématomes sous-cutanés sont fréquents et, à l'âge de quatre ans, hémorragie d'une plaie de la lèvre inférieure non arrêtée par la suture. De plus, par deux fois, constitution de volumineux hématomes céphaliques.

Remarquable évolution en deux temps de ces hémorragies avec un intervalle libre de 12 à 24 heures.

Dans ces deux cas, les tests d'hémostase classiques sont normaux, mais on note un effritement important du caillot sanguin, et pour les deux cas, l'amplitude du thromboélastogramme est faible avec très rapide décroissance de l'amplitude du tracé.

*
**

Les parents des deux cas :

— sang total ou plasma sédimenté : normaux.

— plasma dépourvu de plaquettes : seuls les tracés des parents du deuxième cas ont une amplitude très inférieure à la normale.

Huitième observation : 1964

IKKALA E., MYLLYLÄ G., NEVANLINNA H.R. (31)

Femme de trente-deux ans. Aucun antécédent hémorragique familial ; consanguinité des parents.

Hémorragie ombilicale « grave ». Aucun symptôme jusqu'à 27 ans. Depuis, elle a été plusieurs fois hospitalisée pour avortement habituel et traitée avec de nombreuses transfusions de sang.

En mai, juin, juillet 1962, grave hémorragie intra-abdominale qui survient au moment des règles.

Une laparotomie est effectuée : présence de sang dans la cavité abdominale. Utérus et annexes sont retirés et depuis lors, elle n'a aucun saignement abdominal.

Pendant l'opération elle est transfusée : cicatrisation normale.

Légère hémarthrose post-traumatique du genou droit. La malade n'a eu aucune extraction dentaire.

L'étude de la coagulation montre une solubilité complète dans l'urée 5 M et l'acide monochloracétique à 1 %.

Neuvième observation : 1965

AMRIS C.J., RANEK L. (5)

Rapportent le cas d'un garçon dont l'affection est diagnostiquée à l'âge de 10 ans. Les parents, non consanguins, sont en bonne santé, ainsi que les trois frères. Aucun syndrome hémorragique n'est décrit dans la famille.

Histoire de la maladie :

Au troisième jour de la vie survient une grave hémorragie ombilicale arrêtée par la transfusion de sang. Dès les premiers pas apparaissent des contusions au moindre coup.

Hémorragies gingivales à 2 ans et demi, post-traumatiques,

contrôlées par cautérisation. Fréquents hématomes cutanés, saignements localisés aux genoux, aux cou de pied.

A six ans et demi, à la suite d'un traumatisme crânien, se développe un hématome intracrânien du lobe frontal gauche. 50 ml de sang sont retirés sous couvert de transfusion de sang. Dans le coma durant sept jours, il en sort aphasique avec une hémiparésie droite. Seule persiste une légère parésie faciale.

Dixième observation : 1965

HAMPTON J.W., BIRD R.M., HAMMARSTEN D.M. (29)

Un homme de vingt-six ans présente depuis son enfance de nombreux épisodes hémorragiques, notamment des épistaxis après de légers traumatismes. Une plaie du cuir chevelu, après avoir longuement saigné, donne une cicatrice de mauvaise qualité.

— Intervention pour fracture du fémur qui provoque une hémarthrose au genou.

— Saignement abondant à chaque extraction dentaire.

— Hémorragie gastro-intestinale, à deux reprises, suivies de transfusions, sans anomalies décelables à la radiographie.

L'état général est bon. Il n'a jamais fait de purpura.

Le deuxième cas rapporté est celui de son jeune frère, âgé de vingt-trois ans. Il fait une hémorragie après extraction dentaire et de nombreuses épistaxis. Pas d'anomalie du développement.

Les tests de lyse de caillot objectivent le déficit en « fibrinase ».

GOLDIE W., LOSOWSKY M.S., HALL R. en 1965 (50)

rapportent trois cas de « tendance hémorragique » s'étant manifestée dès les premiers jours de la vie. Le déficit en Facteur XIII est démontré par l'étude de solubilité du caillot et le titrage du F.S.F. plasmatique.

Ces trois cas sont repris par Walls, LOSOWSKY en 1967 (69) (et son résumés ci-après).

Onzième observation : 1966

HAMPTON J.W., CUNNINGHAM G.R. et BIRD R.M. (28)

C'est l'étude de la famille des deux cas précédents : dix-sept membres sont étudiés ; huit d'entre eux révèlent, à l'anamnèse, des épisodes de saignements excessifs et sur le plan biologique un déficit en « fibrinase ».

Cinq hommes ont une « activité en fibrinase » faible, une dissolution du caillot en solution d'urée 5 M en moins de cinq heures.

Trois femmes ont une « activité en fibrinase » moyenne, une dissolution du caillot comprise entre 24 et 72 heures.

Ces auteurs, à partir de ces constatations émettent l'hypothèse que la transmission du déficit s'effectue au niveau du chromosome X, comme l'hémophilie classique ou la « Christmas Disease ».

Douzième observation : mai 1965

BARRY A., DELAGE J.M. (8)

décrivent le cas d'un jeune Canadien, âgé de 12 ans.

Il n'y a pas de consanguinité, pas de trouble d'ordre hématologique chez les parents.

Dans la fratrie : un frère et deux sœurs sont bien portants. Par contre, un premier garçon est décédé à l'âge de 19 jours d'une hémorragie cérébrale survenue le troisième jour et la plus jeune sœur, âgée de six mois, développe des ecchymoses anormales aux points d'injection.

Histoire de ce jeune malade :

● Quelques jours après la naissance survient une hémorragie ombilicale qui dure trois semaines.

● Puis nombreux hématomes et ecchymoses.

● A 4 ans : roséole compliquée d'otorragies.

● Les hémorragie surviennent toujours au moins 24 heures après le traumatisme.

● A 9 ans : important hématome développé à la cuisse gauche qui provoque une impotence du membre ; une transfusion de sang est nécessaire.

● 24 heures après une chute en 1963, survient une hémiplégie droite, puis un coma qui dure 5 jours et regresse à la suite de transfusions de plasma. La guérison se fait sans séquelles.

Peu de temps après apparaît une hémarthrose post-traumatique du genou gauche traitée par transfusion de plasma.

Caillot soluble en urée 5 M. Le père et la mère sont hétérozygotes : la concentration plasmatique en F.S.F. est diminuée.

Treizième observation : 1966

FISHER S., RIKOVER M. et NAOR S. (25)

Etudient le cas déjà rapporté par FISHER seul. Il s'agit d'une femme adulte de 29 ans, mariée et sans enfants. Ses grossesses sont toutes interrompues par des avortements répétés consécutifs à ce syndrome hémorragique.

A la naissance : sévère hémorragie de la veine ombilicale après ligature du cordon ombilical. Depuis : hémorragies après coupures ou extractions dentaires ; hématomes, après le moindre traumatisme, en outre, lente cicatrisation des blessures. A 10 ans : hématome du Douglas avec douleurs abdomino-pelviennes et troubles urinaires.

Hospitalisée six mois pour hématome pelvien avec troubles neurologiques transitoires par compression. Episode hématurique indolore. Tous ces incidents sont traités habituellement par des transfusions de sang.

Cycle menstruel normal, mais ses douze grossesses sont interrompues à des étapes variables de développement fœtal par des hémorragies graves. L'examen gynécologique se révèle normal.

Famille : consanguinité des parents. Le père est un oncle de la mère. Aucun syndrome hémorragique des parents.

Tests d'hémostase : normaux. Le caillot disparaît en moins d'une heure dans les solutions d'urée ou d'acide monochloracétique.

300 ml tous les dix jours de plasma sont administrés à titre prophylactique pour obtenir une grossesse normale. Accouchement par césarienne. L'enfant se développe normalement : P.N. : 3 kg. Aucune anomalie de la coagulation, ni de déficit en facteur XIII.

Quatorzième observation : 1967

BRITTEN F.H. (11)

Sexe masculin. A trois jours, circoncision qui entraîne une hémorragie non arrêtée par des points de suture ; hospitalisé, il subit une transfusion de sang.

Tests d'hémostase : normaux. On note la qualité friable du caillot.

Nombreuses contusions. Fréquents hématomes surtout sur les jambes et le front, gonflement douloureux des genoux et des chevilles avec impossibilité de marcher.

A trois ans : hémarthrose de la cheville gauche ; hématome du périnée s'étendant aux fesses, contusions des membres et du tronc. Impression clinique : hémophilie.

Un caillot de plasma recalcifié est soluble dans l'urée 5 M en moins de 90 minutes. Les autres examens d'hémostase sont normaux.

Pas d'antécédents hémorragiques familiaux, pas de consanguinité.

Il bénéficie d'une thérapeutique prophylactique de perfusion de plasma toutes les 5 à 6 semaines en raison de la réapparition de petites épistaxis ou de contusion.

Etude de l'activité du Facteur XIII :

- Père : 54 %
- Mère : 48 %

Quinzième observation : 1967

WALLS W.O., LOSOWSKY M.S. (71)

décrivent trois cas :

Cas n° 1 : Garçon né en 1938. A deux jours : hémorragie ombilicale qui nécessite une transfusion de sang de la mère. Hématomes sous-cutanés et musculaires et épistaxis. Les hémorragies surviennent quelques heures ou jours après le traumatisme.

Dix-sept hospitalisations dont une pour hémopéritoine à 9 ans.

Hématome de l'avant-bras gauche à l'âge de 23 ans. Après une extraction dentaire, 175 ml de plasma frais sont nécessaires pour contrôler l'hémorragie.

Un frère meurt après la naissance : l'autopsie révèle une hémorragie cérébrale et une bronchopneumonie.

Pas de consanguinité dans la famille.

*
**

Cas n° 2 : Garçon né en 1962. Hémorragie du cordon ombilical au septième jour, arrêtée par transfusion de sang.

Quatre épisodes hémorragiques après petits traumatismes. Antécédents familiaux : ni hémorragie, ni consanguinité.

*
**

Cas n° 3 : Garçon né en 1961. Hémorragie du cordon ombilical suivie de transfusion de sang ; deux hématomes sous-cutanés importants. Pas de consanguinité et pas de syndrome hémorragique dans la famille.

Les caillots de sang dans ces trois cas se dissolvent en moins de 40 minutes, alors que normalement ils restent insolubles 24 heures environ, dans une solution d'urée 5 M.

Etude de la famille :

Taux d'activité en Facteur XIII :

- bas chez le père du cas n° 3.
- diminué chez le père du cas n° 1.
- normaux ailleurs.

Seizième observation : 1968

**FAVRE GILLY J., THOUVEREZ J.P., BELLEVILLE J.,
PRADIER J.P., CROIZAT P. (22)**

Sexe féminin ; parents non consanguins, pas de tendance hémorragique des parents, ni de la famille.

— Hémorragie ombilicale à la chute du cordon traitée par transfusion.

— Hémorragie sous-cutanée de la fesse après une chute, à un an.

— Hématome du triceps sural à 4 ans : cliniquement, mollet tendu et douloureux, genou droit à demi fléchi.

Bilan de coagulation : normal à ce moment.

La rétraction du triceps sural droit est corrigée orthopédiquement par une botte plâtrée.

— A 5 ans : hématome du faisceau antérieur du grand fessier droit.

Le déficit en Facteur XIII est objectivé à cet âge par l'étude de la solubilité du caillot. Transfusion de 150 cm³ de plasma antihémophilique et vérification de la correction du trouble in vivo.

— A 6 ans : hématome des muscles ischio-jambiers de la cuisse droite avec cliniquement un flexum de 30° du genou droit.

— Puis hématome du quadriceps gauche. Ces deux hématomes sont traités par des transfusions de plasma antihémophilique.

L'étude biologique :

- Comprend des bilans classiques d'hémostase normaux.
- l'étude de la solubilité du caillot apporte le diagnostic avec la correction de la solubilité du caillot in vitro et in vivo.
- l'étude du thromboélastogramme : anomalie d'amplitude au-delà de la deuxième heure ; l'amplitude diminue plus rapidement de la deuxième à la douzième heure.

La correction in vivo du thromboélastogramme se révèle incomplète après transfusion.

Etude génétique : père et mère hétérozygotes ; taux de Facteur XIII de l'ordre de 50 %.

Dix-septième observation : 1968 (mars)

BOUHASIN S.D., ALTAY C. (10)

Ce garçon de 5 ans et demi est hospitalisé en 1966 pour un gonflement douloureux de la hanche droite. Huit jours avant l'admission, il avait fait une chute de bicyclette sur la fesse droite. Aucun symptôme immédiat, mais trois jours après, à l'endroit de la contusion, on note un gonflement, une ecchymose et une douleur avec limitation du mouvement de la hanche dans une position fixe en flexion.

Il avait subi, à la vingt-quatrième heure de la vie une circoncision, suivie d'une hémorragie le lendemain.

Le treizième jour, hémorragie à la chute du cordon ayant nécessité une transfusion.

Le vingt-cinquième jour : il est hospitalisé pour gonflement de la hanche après ponction de la fémorale.

Multiples épisodes d'ecchymoses et d'hémorragie intramusculaires 48 à 72 heures après un traumatisme.

A noter, qu'une tante maternelle est morte lors d'un accouchement et que sa mère saigne facilement.

A l'hôpital : l'enfant est immobilisé avec des poches de glace sur la hanche. L'étude de l'hémostase montre le déficit en

Facteur XIII traité par transfusion de plasma. En moins de deux jours le patient s'améliore et la hanche retrouve sa mobilité.

Le caillot est soluble dans l'urée 5 M. Après deux transfusions de 10 cc/kg de plasma frais, on note la disparition du Facteur XIII au bout du douzième jour.

Dix-huitième observation : décembre 1968

**SCHAISSON G., DELOBEL J., SULTAN Y., CREPINET J.,
CAEN J., BERNARD Jean (60)**

L'intérêt de cette observation réside dans la précocité du diagnostic qui est posé dans la première semaine de la vie.

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin. Accouchement correct après une grossesse normale.

Il présente rapidement des signes d'hémorragie méningée avec hypotonie, pâleur et paralysie faciale droite périphérique.

En outre, on note un saignement de longue durée au point de piqûre pour détermination du groupe sanguin, avec formation d'un hématome.

L'étude de l'hémostase est normale, mais le taux de Facteur XIII est inférieur à 1 %.

Pas d'hémorragie à la chute du cordon. Ce fait est probablement expliqué par une transfusion d'un culot globulaire.

Evolution favorable, développement psychomoteur normal.

Non consanguinité des parents dont le taux de Facteur XIII est normal.

Dix-neuvième observation : décembre 1968

COSTA DOS SANTOS COELHO, M. COSTA C.A. (15)

décrivent le premier cas brésilien de déficit congénital en Facteur XIII. Il s'agit d'un enfant de sexe féminin chez qui de

nombreux incidents hémorragiques surviennent depuis la naissance :

- Hémorragie ombilicale le dix-huitième jour de la vie traitée par transfusion.

- Hématome pariétal gauche au cours du neuvième mois, après chute du berceau, sans fracture. Evolution : coma avec hémiparésie droite. Evacuation de l'hématome sous couvert de transfusion de sang. Séquelles : hyperréflexivité rotulienne droite.

- En plus, des ecchymoses apparaissent, après de petits traumatismes. Une hémarthrose survient à 14 mois associée à une suffusion hémorragique de la région sous-orbitaire droite post-traumatique.

Solubilité du caillot caractéristique en solution d'urée 5 M ou d'acide acétique à 2 %.

Antécédents familiaux : nombreux mariages entre cousins.

traitement symptomatique par transfusion de plasma frais ou de sang frais.

Vingtième observation : 1968

EGEBERG O. (21)

Il s'agit de deux familles norvégiennes :

Cas n° 1 : Sexe féminin, née en 1963 ; hémorragie ombilicale arrêtée par transfusion. Contusion et hématomes sous-cutanés fréquents et retardés par rapport au traumatisme.

A deux ans : hospitalisée pour hémorragie consécutive à une plaie du cuir chevelu malgré une suture chirurgicale. L'étude de la coagulation démontre l'instabilité de la fibrine.

Antécédents familiaux : sœur et frère normaux, pas de consanguinité des parents. Fréquents saignements de nez chez le père. La grand-mère avait eu des hémorragies après extraction dentaire et après accouchement. Une tante maternelle avait une tendance à faire des hématomes cutanés surtout pendant les règles.

Cas n° 2 : Sexe féminin ; hémorragie ombilicale néonatale, saignement post-traumatique 1 à 2 jours après la contusion.

A 7 ans : hémorragie prolongée après extraction dentaire qui cède après une transfusion de sang.

Sa sœur jumelle n'a jamais eu d'hémorragie exceptionnelle.

Son frère, à 5 ans, fait une hémorragie grave. Il meurt à l'âge de 10 ans d'hémorragie intra-crânienne à la suite d'un traumatisme modéré. Un autre frère âgé de 15 ans présente des hémorragies nasales fréquentes tandis que sa sœur jumelle n'a rien de semblable.

Parents en bonne santé l'un et l'autre, non consanguins.

Laboratoire : Les tests de solubilité du caillot plasmatique donnent des résultats anormaux : dissolution dans l'urée 5 M après 80 minutes, et dans l'acide monochloracétique en 5 - 7 minutes.

Une addition de 1/100 de volume de plasma normal corrige les anomalies.

Les parents des deux patients ont un déficit partiel en Facteur XIII.

Vingt et unième observation : janvier 1969

ZAHIR M. (75)

L'enquête familiale rend particulièrement intéressant le cas d'une jeune Pakistanaise âgée de 3 ans présentant un déficit en Facteur XIII :

● Au septième jour survient une hémorragie à la chute du cordon ombilical qui nécessite une transfusion de sang.

● A six mois, une plaie de la lèvre supérieure saigne durant plusieurs jours. Aucune hémarthrose, aucune hémorragie interne ne sont rapportées.

● Pas de syndrome hémorragique décrit dans la famille dont il faut souligner la consanguinité des parents et des grands-parents.

● Tests d'hémostase normaux ; mis à part un caillot fragile avec tendance à la fragmentation, caillot soluble en urée 5 M en moins de vingt minutes.

● Six sur les huit membres de la famille étudiée ont des taux de Facteur XIII abaissés. La transmission est probablement autosomale récessive.

Vingt-deuxième observation : 1969

WONG Y., FISHER M., GEERAETS J. (73)

Jeune garçon, noir, âgé de 8 ans, chez lequel le diagnostic est soupçonné lorsqu'il est vu pour un œil droit exorbité avec baisse de la vision.

Antécédents personnels : Hémorragie ombilicale au huitième jour de la vie ; épistaxis répétés dès la troisième année.

— A 5 ans, gonflement des genoux deux fois par mois.

— Hémorragie dentaire après extraction à 6 ans.

— Hématome important de la cheville droite.

— Hématome frontal gauche l'année suivante.

— Hémorragie cérébro-méningée, grave qui ne laisse aucune séquelle.

— Un traumatisme léger de l'œil droit provoque 5 jours plus tard une protusion oculaire et une diminution de l'acuité visuelle.

La protusion oculaire est traitée efficacement par 125 ml de plasma frais chaque jour pendant 4 jours. 100 ml de sang non coagulable est aspiré.

Cette hémorragie rétro-bulbaire entraîne une légère diminution de l'acuité visuelle à droite et constitue le point de départ d'un « leucome » de l'œil droit.

Un an et demi plus tard : gonflement intermittent post-traumatique du genou gauche.

L'hémarthrose se répète. Elle est traitée par immobilisation simple.

La dissolution du caillot en solution d'urée 5 M se fait en une heure de temps environ.

Vingt-troisième observation : juillet 1969

GREENBERG H., SCHIFFMAN S., WONG Y.S.S. (27)

Le diagnostic de déficit en Facteur XIII est porté chez ce garçon à l'âge de 13 ans.

Le syndrome hémorragique débute à la période néonatale lors de la chute du cordon ombilical et 2 à 3 jours après une circoncision.

Une hospitalisation est nécessaire 2 à 3 fois par an pour saignement incontrôlé 24 à 36 heures après le moindre traumatisme. A noter : deux hémarthroses spontanées du genou. Les tests classiques d'hémostase sont normaux.

Aucun antécédent hémorragique anormal dans la famille ; cependant, l'activité du Facteur XIII de la mère et de la grand-mère sont au-dessous de la normale.

Un traitement est institué : transfusion tous les mois de 250 à 300 ml de plasma obtenu d'une tante maternelle du même groupe. Ce qui permet à l'enfant une activité physique pratiquement normale.

ETUDE CLINIQUE DU DEFICIT CONGENITAL EN FACTEUR XIII

En considérant les vingt-quatre publications que nous venons de présenter, groupant trente-six cas, nous pouvons constater que cette affection congénitale n'est pas une maladie très rare.

Ces trente-six cas ont été publiés en l'espace de huit années. Il s'agit d'enfants chez qui le diagnostic a été posé à l'issue de nombreuses hospitalisations, mis à part l'observation de SCHAISON (60) qui a fait le diagnostic de déficit en Facteur XIII dans la première semaine de la vie. A cet âge, ce diagnostic est particulièrement difficile car il entre dans le cadre complexe de la pathologie hémorragique néonatale.

Retenons, d'autre part, que l'observation de FISHER (25) suggère la possibilité d'évoquer ce diagnostic dans les avortements spontanés à répétition.

Dans cette étude clinique nous allons nous attacher surtout à l'analyse de ses diverses modalités d'expression, en distinguant, pour les besoins de l'exposé, les hémorragies extériorisées et les hémorragies non extériorisées.

*
**

Parmi les hémorragies extériorisées nous étudierons l'hémorragie ombilicale, les hémorragies consécutives à des plaies cutanées, les hémorragies de la sphère O.R.L., les hémorragies digestives, et les hémorragies génito-urinaires.

La plus constante des manifestations hémorragiques, l'hémorragie ombilicale, est aussi la plus précoce. Elle survient à la chute du cordon ombilical, en général du troisième au deuxième jour de la vie. Sur les trente-six cas publiés, vingt-quatre ont présenté une hémorragie ombilicale.

Il convient d'ajouter les cas où une hémorragie, plus précoce, d'une autre localisation, telle qu'hémorragie après circoncision (11) ou hémorragie cérébro-méningée (60), a nécessité une transfusion de sang et a ainsi décapité la manifestation hémorragique de l'ombilic.

Cette hémorragie ombilicale non traitée fut mortelle pour un membre de la famille d'un malade de DUCKERT le quatorzième jour de la vie. D'une durée variable, elle peut durer trois semaines (8) ou être interrompue par la transfusion de sang instituée devant l'anémie qui s'aggrave.

Le même processus se retrouve en ce qui concerne les plaies cutanées : les plaies saignent longtemps avec une cicatrisation de mauvaise qualité s'il n'y a pas eu de transfusion. Les localisations sont fréquemment frontales, buccales, digitales et péri-unguéales. Après intervention chirurgicale, l'incision d'appendicectomie ou de hernie inguinale continue à suinter.

En règle, malgré les tentatives d'hémostase par points de suture répétés, les hémorragies durent longtemps et sont parfois intermittentes. Surtout, il existe entre la lésion causale et la reprise anormale du saignement un intervalle allant de 24 à 72 heures. Entre les berges de la plaie on découvre un caillot de mauvaise qualité (notre observation). Ces hémorragies sont donc provoquées, retardées, prolongées, récidivantes. Parfois un saignement anormal est observé au niveau des points de piqûre.

Les hémorragies de la sphère O.R.L. peuvent avoir ces mêmes caractères ; il peut s'agir d'épistaxis, de gingivorragies et d'otorragies.

Les épistaxis ont été rencontrées dans 19 % des cas présentés. Elles sont en règle récidivantes. C'est leur fréquence qui peut conduire au diagnostic. Elles débutent après un traumatisme léger ou même spontanément (28, 29). Elles nécessitent parfois un tamponnement postérieur (16).

Les gingivorragies, après extraction dentaire, retrouvées dans 14 % des observations, sont souvent signalées par l'interrogatoire dans les antécédents de certains membres de la famille.

Les otorragies après paracentèse (34) sont rarement décrites en raison, quelquefois, d'une transfusion préopératoire. Ainsi, dans notre observation, une paracentèse ne fut pas suivie d'hémorragie parce que faite peu de temps après une transfusion.

Il faut ajouter que souvent des parents des malades ont présenté des hémorragies après extraction dentaire ou des épistaxis.

Les hémorragies digestives sont exceptionnelles : un seul cas a été rapporté (29). Il s'agissait d'une hémorragie gastro-intestinale qui s'est répétée à deux reprises avec hématomèse.

Un épisode hématurique (25) a été traité par transfusion.

Parmi les hémorragies non extériorisées, nous passerons en revue les hématomes sous-cutanés et intra-musculaires, les hémarthroses, les saignements localisés du système nerveux central, et les hémorragies péritonéales.

Les ecchymoses et les hématomes apparaissent au moindre coup, dès que l'enfant se déplace et se met à marcher. Les hématomes sur le front et les jambes sont les plus fréquents. Au niveau du cuir chevelu les hématomes sont volumineux. Dans une observation (25) on note un hématome du périnée, s'étendant aux régions fessières. Parfois ces hématomes sont si importants qu'ils peuvent entraîner des accidents de compression ; un hématome du coude (32) a entraîné une légère paralysie du nerf radial, un hématome de l'avant-bras a entraîné une contracture. Des hématomes intra-musculaires (notre observation) sont fréquents : hématomes du grand fessier, du quadriceps, du triceps sural et des muscles ischio-jambiers (22 et notre observation).

Les hématomes musculaires sont douloureux et entraînent une diminution considérable de la mobilité. Ainsi dans deux observations on retrouve un flexum du genou et un équinisme du pied, qui ont imposé un traitement orthopédique adéquat.

Ces hématomes sont souvent d'apparition retardée. Ils ont été notés dans 75 % des cas.

Les hémarthroses, si typiques de l'hémophilie, ne sont pas aussi exceptionnelles qu'on a pu le dire puisqu'elles se rencontrent dans 25 % des cas.

Toutes les articulations des membres peuvent être atteintes. Dans la majorité des cas ce sont les genoux qui sont touchés, moins fréquemment l'articulation du cou de pied (5, 11) rarement la hanche et le poignet (10). En règle, post-traumatiques, ces hémarthroses n'ont été qualifiées de spontanées que dans une observation (27). Elles sont parfois récidivantes (73). Elles entraînent en règle une impotence fonctionnelle. Des séquelles surviennent parfois sous forme d'une raideur articulaire modérée (29).

D'une gravité indiscutable et d'une fréquence sous-estimée, les hémorragies du système nerveux central sont rencontrées en général dans l'enfance, quand elles n'entraînent pas la mort au cours de la période néonatale sans que le diagnostic n'ait, le plus souvent, été établi (60).

Cette localisation a été notée dans huit cas sur les trente-six rapportés : 22 %.

Il faut ajouter cinq cas, tous décédés, découvert à l'interrogatoire dans les familles où un cas de déficit congénital en Facteur XIII est découvert. Ce qui porte à 31 % l'incidence de cette manifestation.

Un hématome intracrânien post-traumatique, hématome sous-dural ou intracérébral, a été diagnostiqué six fois. Quatre malades ont subi une intervention chirurgicale avec succès ; un fut traité avec succès simplement par transfusion.

Une hémorragie cérébro-méningée est survenue dans six cas. Les trois cas rapportés (11, 60, 73) évoluèrent favorablement, sous transfusion, sans laisser de séquelle. Les trois autres cas retrouvés par l'anamnèse des familles (20, 8, 71) sont décédés.

En règle, la transfusion de sang ou de plasma permet d'obtenir une évolution favorable. Il persiste parfois comme

séquelles transitoires une légère parésie d'un membre ou de la face (11, 10).

En conclusion de cette rapide étude des hémorragies intracrâniennes, nous retiendrons deux points : la fréquence de ces graves accidents et l'évolution généralement favorable sous transfusion.

Les hémorragies péritonéales sont une éventualité rare, retrouvée dans trois observations, dont la nôtre.

L'hémopéritoine (notre observation, 10, 71), l'hématome du Douglas avec douleurs abdomino-pelviennes et troubles urinaires (25) permettent quelquefois de conduire au diagnostic.

Rappelons, pour terminer, deux types particuliers d'hémorragies :

— Dans le cas de FISHER (25) : avortements répétés chez une femme de 29 ans avec hémorragies graves.

— Dans le cas de WONG (73) : protrusion oculaire par hémorragie rétro-bulbaire.

Cette longue énumération de formes diverses explique pourquoi le diagnostic est si souvent et aussi longuement méconnu.

En plus de certaines localisations évocatrices, quelques particularités doivent y faire penser :

— La cicatrisation défectueuse des plaies qui a été fréquemment observée. Dans les cas où elle l'a pas été, il est infiniment probable que la thérapeutique transfusionnelle a empêché sa constatation.

— L'existence d'une consanguinité est un élément anamnestique intéressant non indispensable au diagnostic. Elle est retrouvée dans onze observations sur trente-six, dont deux non précisées.

— L'activité du Facteur XIII est diminuée chez les parents dans la plupart des cas où elle a pu être étudiée.

La qualité d'hétérozygotes est parfois difficile à mettre en évidence d'emblée et devrait exiger la mise en œuvre de

techniques particulières, telles que la thromboélastographie avec plasma déplaquettisé (36).

En résumé, le signe habituellement le plus couramment rencontré dans le déficit congénital en Facteur XIII est l'hémorragie à la chute du cordon ombilical.

Les accidents graves surviennent lors d'hémorragies internes de localisation les plus diverses parmi lesquelles il faut signaler les hémorragies intracrâniennes. Lors de toute hémorragie méningée du nouveau-né non expliquée par des manœuvres obstétricales une dystocie ou une prématurité, il est prudent d'envisager la possibilité d'un déficit en Facteur XIII, si les autres tests de l'hémostase sont normaux (60).

Selon les hémorragies il peut exister :

- des formes graves, mortelles parfois :

- pour le fœtus lors d'avortements,
- après traumatisme crânien.

- et, à l'opposé, des formes mineures qui ne se révèlent qu'après extraction dentaire ou simplement par épistaxis.

DONNEES DU LABORATOIRE

Il faut se rappeler comme le rapport BRITTEN que l'« impression clinique » est celle d'une hémophilie grave, à ceci près que les hémarthroses sont au second plan de la sémio-logie clinique et que les deux sexes sont concernés.

Le laboratoire permet, alors, d'aboutir au diagnostic si la condition d'abstention transfusionnelle est respectée, avant tout bilan d'hémostase.

Les tests de l'hémostase pratiqués couramment, sont normaux. Souvent est noté un caillot sanguin de mauvaise qualité, voire son effritement (notre observation et 34).

Les plaquettes sont normales en nombre et en qualité.

Le temps de saignement est normal.

Le temps de coagulation et la rétraction du caillot sont normaux.

Le temps de Howell, le test de tolérance à l'héparine « in vitro », le temps de Quick, le test de consommation de la prothrombine dans le sérum, le test de génération de thromboplastine, le test de génération de thrombine, le temps de thrombine sont normaux. Le taux de fibrinogène est en règle normal, de même que l'activité fibrinolytique.

Le bilan d'hémostase classique est par conséquent normal. Seuls la thromboélastographie, l'étude de la solubilité du caillot, les tests de correction in vitro et in vivo sont là pour affirmer et contrôler la réalité du déficit en Facteur XIII.

I. - LA THROMBOELASTOGRAPHIE

L'anomalie intéresse l'amplitude du tracé en cas de déficit en Facteur XIII. L'amplitude maxima est faible au départ et décroît, rapidement et progressivement, pour atteindre un minimum stable en quelques heures.

Avec un plasma dépourvu de plaquettes, l'amplitude n'est que de quelques millimètres. L'amplitude est alors proportionnelle au taux de Facteur XIII pour une même concentration de fibrinogène. La correction de ce défaut d'amplitude sur plasma déplaqueté peut réaliser une estimation quantitative de Facteur XIII. Il faut un taux de 80 % de Facteur XIII pour que l'amplitude soit normale. Ainsi il peut se trouver que les parents d'un enfant atteint (34) aient un thromboélastogramme normal, mais anormal en l'absence de plaquettes.

II. - SOLUBILITE DU CAILOT

En fait, c'est surtout sur la solubilité du caillot de fibrine, en solution d'urée 5 M ou d'acide monochloracétique à 1 %, que repose le diagnostic.

La dissolution du caillot du plasma oxalaté, recalcifié présentant un déficit en Facteur XIII s'effectue en 2 à 3 heures en solution d'urée 5 M, en 10 à 15 minutes en acide monochloracétique, rapidement à 37° C.

L'addition de 0,5 à 1 % de plasma normal à un plasma de déficit en Facteur XIII suffit à insolubiliser le caillot de fibrine.

En somme ce test permet le dépistage rapide de déficit majeur en Facteur Stabilisant de la Fibrine.

Le thromboélastogramme rend mieux compte de la concentration de Facteur XIII que l'étude de la solubilité du caillot.

L'indice de tolérance au monoiodacétate est une bonne méthode d'estimation quantitative du Facteur XIII.

III. - CORRECTION IN VIVO

La correction du déficit en Facteur XIII in vivo par transfusion de sang ou de plasma rend insoluble le caillot de fibrine durant 8 à 18 jours, et tend à normaliser le thrombo-élastogramme.

Soulignons la remarquable efficacité de petites doses de sang ou de plasma sur la solubilité du caillot et l'effet prolongé durant près de deux à trois semaines de cette transfusion. Ceci explique le succès des transfusions répétées dans les observations 6 et 23. Nous reverrons cette question au chapitre du traitement.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'hémorragie du cordon ombilical est évocatrice d'un trouble de la coagulation constitutionnel ou transitoire.

I. — Elle peut survenir dans l'avitaminose K du nouveau-né, dans la maladie de Willebrandt.

L'avitaminose K du nouveau-né en plus des signes cliniques : hémorragie digestive, hémorragie cutanée ou nasale, se caractérise sur le plan biologique par un temps de coagulation augmenté, un temps de Quick allongé et une absence presque totale des Facteurs II, VII, IX, X. Le Facteur V est à un taux normal. Cette discordance entre un taux de Facteur V normal et un effondrement des autres Facteurs de synthèse hépato-cellulaire oriente sur une avitaminose K aiguë (ALAGILLE 1).

La maladie de Willebrandt se caractérise par un temps de saignement allongé associé à un déficit en Facteur VIII.

II. — L'hémorragie ombilicale ne se voit qu'exceptionnellement dans l'hémophilie et la Christmas disease car les Facteur VIII et IX franchissent la barrière placentaire.

— Une thrombocytopénie donne un syndrome purpurique et se diagnostique aisément par la numération de plaquettes.

III. — Parmi les maladies fibrinogène, il faut distinguer deux groupes :

a) Les affections congénitales :

● L'afibrinogénémie congénitale se traduit souvent également par un saignement au niveau du cordon ombilical. La

biologie constate l'absence du fibrinogène avec une perturbation majeure :

du temps de coagulation,
du temps de Thrombine,
et du temps de Quick.

Le thromboélastogramme est aussi très perturbé : l'amplitude est nulle.

● Dans l'hypofibrinogénémie congénitale les hémorragies peuvent être précoces, mais elles sont le plus souvent tardives. Il faut noter le caractère provoqué des hémorragies.

b) Dans les hypofibrinémies acquises par trouble de synthèse du fibrinogène (cirrhose du foie) ou destruction du fibrinogène par fibrinolyse ou par coagulation intravasculaire, le tableau est identique.

IV. — Sont également à distinguer les déficits acquis en Facteur XIII au cours de certaines circonstances physiologiques ou pathologiques :

CIRCONSTANCES PHYSIOLOGIQUES

● Il existe chez le nouveau-né un abaissement physiologique du taux de F.S.F. entre 50 et 76 % mais cette diminution n'a aucune traduction clinique. Le taux reste bas pendant la première semaine après la naissance (74).

● Une diminution du taux de Facteur XIII existe pendant la grossesse et atteint à terme approximativement 50 % de la normale (14).

CIRCONSTANCES PATHOLOGIQUES

Cette question a été particulièrement étudiée par NUSBAUM et MORSE (56) en déterminant l'activité du F.S.F. dans le plasma des malades.

Au cours des maladies du foie, plus du tiers des malades ont une activité en F.S.F. diminuée, surtout en cas de cirrhose grave au cours de certaines hépatites et d'hémochromatose.

De même, en cas de tumeurs, près de 50 % des cas ont une activité F.S.F. basse, notamment lors de métastases hépatiques.

La même anomalie peut se rencontrer au cours d'affections hématologiques : leucémie aiguë, anémie, hypofibrinogénémie grave et même dans un cas d'hyper-fibrinogénémie (72).

L'existence d'une fibrinolyse occasionne un déficit fonctionnel en Facteur XIII quand une maladie hépatique est présente (6).

Dans les thrombocytopénies infantiles d'origines diverses une diminution du Facteur XIII est de règle (62) concomitante à la diminution du Facteur X.

Les maladies du collagène peuvent aussi présenter cette déficience.

Dans la plupart des cas où la solubilité anormale de la Fibrine a été observée, celle-ci revient à la normale après addition de cystéine ou de glutathion. Dans certains cas il n'en est rien comme dans certaines leucémies et hypofibrinogénémies (56) ou lorsqu'on découvre la présence d'un inhibiteur du Facteur XIII (41).

Il en est de même dans les syndromes de coagulopathie de consommation (74) tels que le syndrome de Kasaback-Meritt et dans la leucémie à promyélocytes où le déficit en Facteur XIII n'est pas restauré non plus par la cystéine : ceci évoquerait une consommation du F.S.F. en même temps que des plaquettes, du fibrinogène, des Facteurs V et VIII et de la prothrombine.

ETIOLOGIE

Sur les 36 cas rapportés, les deux sexes sont atteints : 23 garçons et 13 filles. Parfois il y a plusieurs cas dans une même fratrie. L'existence d'un taux élevé de consanguinité des parents, 10 cas sur 36, semble indiquer qu'il pourrait s'agir d'une maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif, non lié au sexe.

La recherche des sujets hétérozygotes, conducteurs sains de la tare, peut être effectuée par le dosage du Facteur XIII chez les parents. Habituellement, on trouve un taux de 50 %.

Néanmoins, dans quelques cas cette étude est négative, notamment en ce qui concerne la mère dans notre observation et les cas rapportés par JOSSO et collaborateurs (34).

On peut invoquer :

- Une insuffisance des méthodes de dosage,
- Une forme particulière,
- Une mutation.

Les parents hétérozygotes des sujets atteints ne manifestent aucune tendance hémorragique.

Pour ZAHIR (75) la prépondérance dans le sexe masculin est difficilement explicable. RATNOFF et STEINBERG (59) ont récemment suggéré que la maladie pourrait être transmise selon l'un des deux modes :

— autosomale récessive,

— autosomale récessive liée au sexe où le gène muté siège sur la partie non homologue du chromosome X apparié au chromosome Y.

On peut trouver trois causes à la déficience en Facteur XIII :

- Défaut d'activation,
- Présence d'un inhibiteur,
- Défaut de production quantitatif ou qualitatif.

C'est probablement par un défaut de production que se manifeste la tare génétique. En effet, du plasma ou du sang transfusé à un malade atteint d'un déficit congénital restaure pendant une durée appréciable l'hémostase physiologique, ce qui n'est pas en faveur de la présence d'un inhibiteur.

Contre le défaut d'activation, rappelons que l'addition de cystéine, dans le cas de déficit congénital, ne permet pas in vitro d'obtenir un caillot insoluble.

TRAITEMENT

Le traitement se doit d'apporter le facteur absent en vue de rétablir une hémostasie normale pour soustraire le malade à l'hémorragie en cours, ou prévenir tout accident hémorragique, soit lors d'une intervention chirurgicale, soit pendant une grossesse, soit pour rendre au malade exposé le confort d'une activité normale.

Les produits sanguins susceptibles d'être employés ont eu leur activité comparée par rapport au plasma frais normal (35).

Ainsi le plasma congelé (-20°C) et le plasma provenant de sang prélevé six jours auparavant ont une activité égale à 100 %. Ce sont, avec le sang frais, qui viendra réparer une anémie éventuelle, les produits préférés.

En effet, les autres produits :

— le plasma lyophilisé « standard » (activité 25 %) et le plasma lyophilisé « à activité antihémophilique conservée » (activité 50 %) ont une activité en Facteur XIII moindre.

— quant au Fibrinogène « standard » (fraction I lyophilisée) et à la fraction antihémophilique A (fraction I A lyophilisée) dont l'activité est de 100 à 200 %, il ne paraît pas logique à JOSSO et ses collaborateurs, en raison de la rareté de ces produits, de les utiliser pour traiter les déficits en Facteur XIII.

Le Facteur XIII est un facteur assez stable dont la demi-vie est d'environ sept jours pour JOSSO (35) et LOSOWSKY (50) et de 3 à 4 jours pour DUCKERT (17) ; de plus, il suffit pour obtenir une hémostasie normale d'avoir

un taux de Facteur XIII de 5 à 10 % (18, 31) voire de 0,5 à 1 % (5). Ces variations dépendent de la méthode d'appréciation employée (17).

Une transfusion de plasma en quantité suffisante (600 à 800 ml de plasma frais) en pré-opératoire suffit à corriger le déficit. L'insolubilité du caillot est maintenue, et la cicatrisation de la plaie est facilitée (67).

Dans le cadre d'un traitement prophylactique de longue durée, les injections de plasma peuvent se faire tous les dix jours (25) ou toutes les trois semaines (11). Une transfusion de 10 % du volume du sang peut être efficace durant dix-sept jours (18).

Il est difficile de poser l'indication de ce traitement transfusionnel prophylactique. Il faut évaluer le degré de gravité des manifestations hémorragiques, leur fréquence, leur localisation. Il ne fait aucun doute que le traitement préventif systématique ou seulement après traumatisme fait disparaître de nombreuses complications hémorragiques.

La technique récente de traitement par injection de cryoprécipité (4) dont la préparation fut décrite par POOL et SHANNON (58) en 1965 est peut-être la solution d'avenir. Une unité correspond au précipité de 500 ml de sang citraté. Ce précipité est dissous dans 10 à 15 ml de solution salée et citratée au moment de l'emploi et s'injecte en intraveineuse.

RISQUES DE TRANSFUSION

Malgré le risque d'apparition d'un anticorps neutralisant le précurseur du F.S.F. (45), la gravité de cette affection pour JOSSO et ses collaborateurs (35) justifie un tel traitement prophylactique lorsque les hémorragies sont très fréquentes.

APPORT DE NOTRE OBSERVATION

Le cas de l'enfant Christian C... est l'illustration d'un diagnostic rendu longtemps impossible malgré les examens de laboratoire répétés. A deux reprises, des transfusions aveugles, parce qu'elles répondaient à la thérapeutique idéale, ont empêché de mettre en évidence la cause précise de ce trouble de la crase sanguine.

Il a fallu, pour découvrir l'anomalie biologique, une intervention chirurgicale. Au lieu de l'appendicite prévue, le chirurgien est tombé sur un hématome rétropéritonéal dont l'évacuation « simple » a été impossible avant la correction du déficit en Facteur XIII.

Le diagnostic n'a été établi qu'à l'âge de onze ans et demi, malgré la fréquence des accidents hémorragiques, dont le plus précoce fut provoqué par la chute du cordon ombilical.

Les circonstances sociales n'ont pas permis de découvrir la notion de tare familiale, ni de consanguinité qui aurait pu orienter le diagnostic ; Christian C... est, en effet un enfant unique, confié par l'Assistance Publique à une nourrice.

Il est évident, en outre, qu'un carnet de santé bien tenu aurait permis d'éclairer avec précision les médecins sur la fréquence des accidents hémorragiques.

Le déficit congénital en Facteur XIII, comme certaines maladies rares, a une expression clinique voisine de celles de maladies plus courantes. Lorsque le bilan classique d'hémostase est normal et lorsque le tableau peut, par certains côtés, faire penser à une hémophilie, il suffit de quelques examens adéquats de dépistage pour poser le diagnostic exact.

On peut enfin a posteriori se demander quel bénéfice Christian C... aurait tiré d'un traitement prophylactique. Il a présenté environ un accident hémorragique par an. Un traitement préventif oblige à une transfusion au minimum mensuelle. Les risques, en particulier d'hépatite, sont dans ce cas loin d'être négligeables. Il semble, par conséquent, préférable chez ces malades de prévenir ou de guérir par une transfusion chaque accident, théoriquement prévisible, puisque les hémorragies sont en général provoquées et retardées de 24 à 48 heures.

Enfin, notre observation nous permet de remarquer que l'enfant C... est décédé à la suite d'un accident vasculaire cérébral dû à l'existence d'un angiome. La survenue d'un tel accident au cours d'un déficit congénital en Facteur XIII est à rapprocher de ce qu'on observe parfois notamment chez les hémophiles (2) à savoir que les sujets atteints d'un déficit en un facteur de la coagulation sont plus exposés aux risques de complications de malformations vasculaires cérébrales que le reste de la population.

CONCLUSIONS

L'étude du déficit congénital en Facteur XIII est intéressant sur le plan de la physiologie de l'hémostase, sur les plans clinique et biologique, et sur le plan étiologique.

En 1944, ROBBINS montre l'existence du facteur stabilisant de la fibrine que LAKI et LORAND retrouvent dans le plasma.

Le facteur stabilisant de la fibrine ou F.S.F. dénommé Facteur XIII, intervient d'une part dans l'hémostase primaire en participant à la métamorphose visqueuse des plaquettes dont l'agrégation est rendue irréversible ; d'autre part dans la coagulation au stade de la fibrino-formation en rendant le caillot de fibrine insoluble par la constitution de liaisons chimiques covalentes entre les monomères de fibrine.

Le Facteur XIII est une gamma 2-globuline activée par la thrombine en présence de calcium ionisé.

En cas de déficit en ce Facteur, la fibrinolyse physiologique intervient trop précocement sur le caillot, ceci explique la défaillance du rôle hémostatique de la fibrine et le caractère essentiel des hémorragies qui sont retardées et récidivantes.

Le déficit en Facteur XIII donne au caillot de fibrine la caractéristique biologique d'être soluble dans la solution d'urée 5 M ou d'acide monochloracétique à 1 %.

La friabilité du caillot de fibrine est mise en évidence par l'étude du thromboélastogramme dont l'amplitude est diminuée. Pour détecter un déficit modéré en F.S.F., notamment lorsqu'on recherche les hétérozygotes conducteurs de la tare, le thromboélastogramme doit être fait sur du plasma dépourvu de plaquettes.

De 1960 à 1970, avec notre observation personnelle, trente-six cas ont été rapportés.

Bien souvent comme dans notre observation, le diagnostic a été long à établir. Aussi convient-il d'évoquer le diagnostic lorsque le bilan classique d'hémostase est normal et lorsque le tableau peut, par certains côtés, faire penser à une hémophilie.

Cliniquement, la précocité des hémorragies est celle qui survient dans la majorité des cas à la chute du cordon ombilical, leur caractère retardé de 24 à 48 heures après le traumatisme et leur récurrence doivent orienter vers le déficit en Facteur XIII.

Les hémorragies deviennent plus fréquentes lorsque l'enfant commence à marcher. Elles sont soit extériorisées : après plaies cutanées, épistaxis à répétition, hémorragies génito-urinaires, rarement digestives ; soit non extériorisées : hématomes sous-cutanés ou intra-musculaires, hémarthroses, saignement localisés du système nerveux central, hémorragies péritonéales.

En outre, la cicatrisation des plaies est non seulement retardée, mais de mauvaise qualité.

Il est évident que tout traitement transfusionnel prescrit à l'aveugle aura pour avantage de faire cesser l'hémorragie, puisqu'il suffit de 0,5 à 1 % de Facteur XIII pour obtenir une hémostase normale, et pour inconvénient d'empêcher le laboratoire de faire la preuve du déficit en ce facteur à moins de répéter les examens trois semaines plus tard.

C'est probablement par un défaut de production que se manifeste le déficit en Facteur XIII. Il s'agit d'une affection héréditaire à transmission autosomique récessive non liée au sexe.

L'étude de la famille permet de retrouver fréquemment d'autres cas surtout dans la fratrie, masqués quelquefois sous la forme d'un décès brutal par hémorragie cérébro-méningée d'un enfant ou d'un adulte jeune.

Pour éviter de tels accidents un traitement prophylactique a été proposé. Il permet au sujet une activité normale avec l'inconvénient d'une transfusion de sang frais ou de

plasme toutes les trois semaines. On peut lui préférer la transfusion systématique après tout traumatisme puisque le syndrome hémorragique s'exprime avec retard.

Le pronostic est grevé d'accidents graves tels que des hémorragies cérébro-méningées — comme dans notre observations —, des avortements à répétition et de séquelles : rétractions musculaires, ankyloses articulaires.

Maladie génétique, le déficit en Facteur XIII exprime le déficit en une enzyme dont la synthèse est peut-être hépatique et qui, en assurant la stabilité de la fibrine concourt au merveilleux équilibre d'une hémostase normale.

*Le Recteur de l'Académie
de Paris :*

R. MALLET.

*Le Doyen de la Faculté
de Médecine Paris-Sud :*

A. MONSAIGEON.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALAGILLE D. — La maladie hémorragique du nouveau-né - G.M. de France, 1969, 7, 1.305-1.318.
2. ALAGILLE D., CHARLAS J. — Les hémorragies intercrâniennes chez l'enfant hémophile - Arch. Franç. Ped., 1966, 7, 795-810.
3. ALAMI S.Y., HAMPTON J.W., RACE G.J., SPEER R.J. — Fibrin Stabilizing Factor (Factor XIII) - Am. J. Med., 1968, 44, 1-7.
4. AMRIS C.J., HILDEN M. — Treatment of Factor XIII Deficiency with cryoprecipitate - Thromb. Diath. Haemorrh., 1968, 20, 528-533.
5. AMRIS C.J., RANEK L. — A case of fibrin-stabilizing factor (F.S.F.) deficiency - Thromb. Diath. Haemorrh., 1965, 14, 332-340.
6. BAGGETT T.R., HAMPTON J.W., BIRD R.M. — Fibrinolytic Bleeding complicated by Factor XIII Defect. - Arch. Intern. Med., 1968, 121, 539-544.
7. BARKAN G., CASPAR A. — Zur Frage der Reversibilität der Fibringerinnung - Biochem Z., 1923, 139, 291.
8. BARRY A., DELAGE J.M. — Congenital deficiency of fibrin-stabilizing factor - New Engl. J. Med., 1965, 272, 943-946.
9. BOHN H., HAUPT H. — Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor-XIII-Serum - Thromb. Diath. Haemorrh., 1968, 19, 309-315.
10. BOUHASIN J.D., ALTAY C. — Factor XIII deficiency concentration in relatives of patients and in normal infants - J. Pediatrics, 1968, 72, 336-341.
11. BRITTEN A.F.H. — Congenital Deficiency of Factor XIII - Am. J. Med., 1967, 43, 751-761.
12. BULUK K., OLBROMSKI J., JANUSZKO T., ZUCH A. — Desmofibrin formation and the activity of fibrin-stabilizing factor (F.S.F.) during the cleavage of its SH groups by thrombin. - Thromb. Diath. Haemorrh., 1966, 16, 51.
13. CAEN J., LARRIEU M.J., SAMAMA M. — L'hémostase, méthodes d'exploration et diagnostic pratique. - Expansion Scientifique Française, 1968, 316, 9-29, 182-196.

14. COOPLAND A., ALKJAERSIG N., FLECHTER P.A. — Reduction in plasma Factor XIII concentration during pregnancy - J. Lab. Clin. Med., 1969, 73, 144-153.
15. COSTA DOS SANTOS COELHO M., COSTA C.A. — Síndrome hemorrágica devida a deficiência congênita do fator XIII (F.S.F.) - O. Hospital, 1968, 74, 2051-2059.
16. DONI A., BARTOLETTI L., BERNI G. — Associazione di coagulopatia conturbe della cicatrizzazione - Riforma Med., 1962, 32, 877-880.
17. DUCKERT F. — The Fibrin stabilizing factor (F.S.F.) - Series Haematologica, suppl. to Scand. J. haemat., 1965, 5, 121.
18. DUCKERT F. — The therapy of Factor XIII deficiency. - Proc. 10th Congr. int. Soc. Blood Transfusion. Stockholm, 1964 in bibl. Haemat, 1965, 23, 1354-1357.
19. DUCKERT F. — Les déficits congénitaux en facteur stabilisant de la fibrine. Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1965, 5, 365-368.
20. DUCKERT F., JUNG E., SHMERLING D.H. — A hitherto Undescribed Congenital Haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. - Thromb. Diath. Haemorrh., 1960, 5, 179-180.
21. EGEBERG O. — New families with hereditary hemorrhagic Trait due to deficiency of fibrin stabilizing factor (F. XIII). - Thromb. Diath. Haemorrh., 1968, 20 534-541.
22. FAVRE-GILLY J., THOUVENEZ J.P., BELLEVILLE J., PRADIER J.P., CROIZAT P. — Le déficit congénital en facteur stabilisant de la fibrine. - Coagulation, 1968, 1, 119-129.
23. FIEHRER A. — Le facteur stabilisateur de la fibrine, son intervention dans la formation du caillot. - Sem. Hop. Paris, 1959, 35, 948-950.
24. FISHER S. — Fibrinase deficiency. - Third congress of the Asian and Pacific Society of Hematology. - Israël J. Med. Sci., 1965, 1, 855-856.
25. FISHER S., RIKOVER M., NAOR S. — Factor XIII deficiency with Severe Hemorrhagic Diathesis. - Blood, 1966, 28, 34-39.
26. GERMAIN D. — Le déficit congénital en Facteur stabilisant de la fibrine. - Pédiatrie, 1964, 19, 649-650.
27. GREENBERG L., SCHIFFMAN S., WONG Y.S.S. — Factor XIII deficiency - J.A.M.A. 1969, 209, 264-265.
28. HAMPTON J.W., CUNNINGHAM G.R., BIRD R.M. — The pattern of inheritance of defective fibrinase (Factor XIII) - J. Lab. Clin. Med., 1966, 67, 914-921.
29. HAMPTON J.W., BIRD R.M., HAMMARSTEIN D.M. — Defective fibrinase activity in two brothers. - J. Lab Clin. Med., 1965, 65, 469-474.

30. HERMANSEKY F., MATOUSOVA O., CAEN J. — Etudes cytochimiques récentes de la glycogénolyse plaquettaire. - Soc. Franç. d'hémostase, 1969, 667-669.
31. IKKALA E., MYLLYLA G., NEVANLINNA H.R. — Transfusion therapy in Factor XIII (F.S.F.) deficiency - Scand. J. Haemat., 1964, 1, 308-312.
32. IKKALA E., NEVANLINNA H.R. — Congenital deficiency of fibrin stabilizing factor. - Thromb. Diath. Haemorrh., 1962, 7, 567-571.
33. JENSEN E.V. — Sulfhydryl disulfide interchange. - New Engl. J. Med., 1959, 130, 1319-1323.
34. JOSSO F., PROU-WARTELLE O., ALAGILLE D., SOULIER J.P. — Le déficit congénital en facteur stabilisant de la fibrine (Facteur XIII). - Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1964, 4, 267-290.
35. JOSSO F., PETROVA M., MENACHE D., SIZONENKO P. — Durée de la vie du Facteur stabilisant de la fibrine (Facteur XIII) Incidences thérapeutiques - Transfusion, 1966, 9, 343-346.
36. JOSSO F., SOULIER J.P. — Le facteur stabilisant de la fibrine - Collection Progrès de la Médecine (Flammarion), 1967, 407-424.
37. KIESSELBACH T.H., WAGNER R.H. — Fibrin stabilizing factor : a thrombin labile platelet protein. - Am. J. Physiol., 1966, 211, 1472-1476.
38. KUNZER VON W., LUTGEMEIER J. — Zur entwicklungsbedingten Abhängigkeit des Plasmagehaltes an Fibrinstabilisierendem. - Ann. Paediat., 1965, 204, 232-238.
39. LAKI K., CHANDRASEKHAR N. — Sialic acid fibrinogen and « vulcanisation » of the fibrin clot. - Nature, 1963, 197, 1267-1268.
40. LAKI K., LORAND L. — On solubility of fibrin clots. - Science, 1948, 108, 280.
41. LEWIS L., ONG H.H., RYLE N.G., LIPINSKI B., DOWNEY J. — Glutamyl Lysine in the cross linking of fibrin. - Fed. Proc., 1967, 26, 538.
42. LOEWY A.G., DUNATHAN K., KRIEL R., WOLFINGER H.L. (Jr). — Fibrinase I. Purification of substrate and enzyme. - J. Biol. Chem., 1961, 236, 2625-2633.
43. LOEWY A.G., MATACIC S., DARNELL J.H. — Transaminase activity of the enzyme responsible for insoluble fibrin formation. - Arch. Biochem., 1966, 113, 435-438.
44. LOEWY A.G., EDSALL J.T. — Studies on the formation of urea insoluble fibrin. - J. Biol. Chem., 1954, 211, 829-838.
45. LORAND L., URAYAMA T., DE KIEWETT J.W.C., NOSSEL H.L. — Diagnostic and genetic studies on fibrin stabilizing factor with a new assay based on amine incorporation. - J. Clin. Invest., 1969, 48, 1054-1064.

46. LORAND L. — Contributions to the fibrinogen - fibrin problem (fibrin stabilizing factor : F.S.F.). - Proc. of the 3th Internat. Congress of the Internat. Soc. of Haemat. - Cambridge 1950, 1 vol., New York 1951 (Grune and Stratton ed.).
47. LORAND L., DICKENMAN R.O. — Assay method for the « fibrin stabilizing factor ». - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 89, 45-48.
48. LORAND L., JACOBSEN A. — Studies on the polymerization of fibrin. The role of the globuline : fibrin stabilizing factor. - J. Biol. Chem., 1958, 230, 421-434.
49. LOSOWSKY M.S., HALL R. — Estimation of plasma fibrin stabilizing factor in families showing congenital deficiencies. - Clin. Sci., 1966, 30, 171-178.
50. LOSOWSKY M.S., HALL R., GOLDIE W. — Congenital deficiency of fibrin stabilizing factor. - Lancet, 1965, 2, 156-158.
51. MANDELLI F. — Sindrome emorragica de difetto del fattore stabilizzante fibrinoco di Laki e Lorand. - Med. Clin. Sper., 1963, 13, 175-192.
52. MASURE R. — Trouble congénital de l'hémostase associé à un déficit en facteur stabilisant de la fibrine (F.S.F.). - Hémostase, 1963, 3, 119-122.
53. MILOSZEWSKI K., WALLS W.D., LOSOWSKY M.S. — Absence of plasma transamidase activity in congenital deficiency of fibrin stabilizing factor (Factor XIII). - Brit. J. Haemat., 1969, 8, 17, 159-162.
54. MOSESSON M.W., FINLAYSON J.S. — Substractions of human fibrinogen : preparation and analysis. - J. Lab. Clin. Med., 1963, 62, 663.
55. NICOLA P., SPREAFICO P.L. — Studies on the evaluation on Factor XIII (fibrin stabilizing factor) by means of the M.I.A. - tolerance. - Hemostase, 1966, 6, 325-332.
56. NUSBAUM M., MORSE B.S. — Plasma fibrin stabilizing factor activity in various diseases. - Blood, 1964, 23, 669-677.
57. POLA P., BIANCO S., BIZZI B. — Influenza dell' attivazione fibrinolitica sulla determinazione del fattore XIII - Il policlinico, 1969, 8, 233-236.
58. POOL J.G., SHANNON A.E. — Simple production on high AHG concentration in a closed bag system. - Fred. Proc., 1965, 24, 512.
59. RATNOFF O.S., STEINBERG A.G. — Inheritance of fibrin stabilizing factor deficiency. - Lancet 1, 1968, 6, 25-26.
60. SCHAISON G., DELOBEL J., SULTAN Y., CREPINET J., CAEN J. et BERNARD J. — Hémorragie cérébro-méningée néonatale révélatrice d'un déficit congénital en Facteur XIII. - Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1969, 9, 287-289.
61. SIGG P. — The moniodacétate (MIA) tolerance test : a new quantitative method for the fibrin stabilizing factor assay. - Thromb. Diath. Haemorrh., 1966, 15, 238-251.

62. STRODER J. — Reduction of fibrin stabilizing factor (F.S.F.) in thrombocytopenia in childhood. - *Ann. Paediat.*, 1965, 205, 438-441.
 63. STRODER J. — Über den fibrin stabilisierenden Faktor (F.S.F.) in den Verschiedenen Lebensabschnitten und bei bestimmten krankheiten des Kindes. - *Ann. Paediat.*, 1964, 203, 393-400.
 64. ROBBINS K.C. — A study of the conversion of fibrinogen to fibrin. - *Am. J. Physiol.* 1944, 142, 581-588.
 65. SWIGERT S., KOPPEL J.L., OLWIN J.H. — Selective inactivation of fibrin stabilizing factor contaminant in fibrinogen. - *Nature*, 1963, 198, 797.
 66. THOUVENEZ J.P., BELVILLE J.F., MAYER F., BELLEVEGUE M. — Le test de tolérance à l'acide monoiodoacétique (MIA) - *Coagulation*, 1968, 1, 159-162.
 67. TSEVRENIS H., MANDALAKI T., CHOULIARAS C., TZIMAS S. — Etude d'un cas avec déficit congénital en Facteur XIII (F.S.F.) - *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1965, 14, 325-331.
 68. TYLER H.M. — A comparative study of the solvents commonly used to detect fibrin stabilisation. - *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1966, 16, 61.
 69. TYLER H.M., LACK C.H. — Studies on the relationship between fibrin stabilizing factor calcium and inhibition of fibrinolysis. - *Clin. Sci.*, 1965, 28, 527-536.
 70. VIOLANTE N., PAGANETTI G., LATTANZI E., SCHETTINI F. — Il fattore XIII nel neonato a termine e nel lattante. - *Bolettino della societa italiana di diologia sperimentale* XLIII, 10, 534-536.
 71. WALLS W.D., LOSOWSKY M.S. — Congenital deficiency of fibrin stabilizing factor - *Coagulation*, 1968, 1, 111-118.
 72. WEINER M., FARHANGI M. — Hyperfibrinogenemia Report of a case. - *J.A.M.A.*, 1962, 182, 681.
 73. WONG G.K., FISHER L.M., GEERAETS W.J. — Ocular complications of Factor XIII deficiency. - *Am. J. Ophth.*, 1969, 67, 346-351.
 74. YAMADA K., YAMADA Z. — Active and potentially active forms of fibrin stabilizing factor (Factor XIII) in various disorders and in neonatal infants. - *Keio J. Med.*, 1968, 17, 125-133.
 75. ZAHIR M. — Congenital deficiency of fibrin stabilizing factor - *J.A.M.A.*, 1969, 207, 751-753.
-

SOMMAIRE

HISTORIQUE	23
PLAN	27
PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	29
ETUDE DU FACTEUR XIII	45
METHODES D'ETUDE	57
ETUDE DE NOTRE OBSERVATION	69
REVUE DE LA LITTERATURE (tableau synoptique)	95
ETUDE CLINIQUE DU DEFICIT CONGENITAL EN FACTEUR XIII.	133
DONNEES DU LABORATOIRE	145
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	151
ETIOLOGIE	157
TRAITEMENT	161
APPORT DE NOTRE OBSERVATION	165
CONCLUSION	169
BIBLIOGRAPHIE	175

IMPRIMERIE GRAVITE
19, rue Sainte - Marseille (1^{er})
